

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOLEZ[®] 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 10 mg ezetimib içerir.

Yardımcı maddeler:

60,10 mg laktoz monohidrat

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 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

Ezetimib, 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.

Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HoFH)

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

Pozoloji:

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

KOLEZ[®] 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 KOLEZ[®]'in günlük dozu statinle eş zamanlı olarak alınmalıdır.

KOLEZ[®] bir statine eklendiğinde, statinin endike olan olağan başlangıç dozuna veya daha önceden başlanan yüksek statin dozuna devam edilmelidir. Bu uygulamada, kullanılan belirli statinin dozaj talimatlarına başvurulmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral yolla alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlanması gerekmez (Child Pugh skoru 5-6).

Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child Pugh skoru 7-9 ve 9 un üstü) ezetimibe maruz kalmaya bağlı etkiler bilinmediğinden, KOLEZ[®] bu hastalara önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

10 yaşından küçük çocuklarda güvenilirlik ve etkililik verileri yetersiz olduğundan KOLEZ[®] ile tedavi önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

10 yaşından büyük adolesanlar (pubertal durum: erkek çocuklarda Tanner Evre II ve üzeri, kız çocuklarda menarştan en az 1 yıl sonra): Doz ayarlanması gerekmez (bkz. bölüm 5.2). Ancak pediyatrik ve adolesan hastalarda (10-17 yaş arası) klinik deneyim sınırlıdır.

KOLEZ[®] simvastatin ile birlikte uygulandığında, adolesanlar için simvastatin dozaj talimatlarına başvurulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon :

Yaşlı hastalarda dozun ayarlanması gerekmez. (bkz. bölüm 5.2).

Diğer:**Safra asidi sekestranları ile birlikte uygulama**

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

4.3 Kontrendikasyonlar

KOLEZ[®] etkin maddeye veya bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

KOLEZ[®] ile bir statinin birlikte kullanıldığı durumlarda o ilacın KÜB'üne de bakılmalıdır.

Gebelik ve emzirme dönemlerinde bir statin ile birlikte KOLEZ[®] uygulanması kontrendikedir.

KOLEZ[®] ile bir statinin kombinasyonu aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda ve serum transaminazlarında açıklanamayan, sürekli yükselmeler olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KOLEZ[®] ile bir statinin birlikte kullanıldığı durumlarda o ilacın KÜB'üne de bakılmalıdır.

Karaciğer enzimleri

Bir statinle eş zamanlı olarak ezetimib uygulanan hastalarda yürütülen kontrollü çalışmalarda karaciğer transaminaz seviyelerinde ardışık yükselmeler (≥ 3 X üst normal sınırın 3 katı ve daha yüksek), gözlenmiştir. KOLEZ[®] bir statin ile birlikte uygulanırken, tedaviye başlanmadan önce statinlerin uyarılarına uygun olarak karaciğer testleri yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

İskelet kası

Ezetimib ile pazarlama sonrası deneyimde, miyopati ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Rabdomiyoliz gelişen hastaların çoğu ezetimib ile birlikte bir statin almaktaydı. Ancak rabdomiyoliz ezetimib monoterapisi ile çok seyrek olarak ve ezetimib ile rabdomiyoliz riskinde artışla ilişkili olduğu bilinen başka ajanların birlikte kullanımında da çok seyrek olarak bildirilmiştir. Kas semptomlarına dayanarak miyopatiden kuşkulanırsa veya miyopati normalin üst sınırının 10 katı kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ile doğrulanırsa, KOLEZ[®], hastanın eş zamanlı aldığı statin veya rabdomiyoliz riskini arttıran bu ajanlardan herhangi biri derhal 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).

Karaciğer yetmezliği

Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde ezetimibe maruz kalmaya bağlı etkiler bilinmediğinden, KOLEZ® bu hastalara önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik (10-17 Yaş Arası) Hastalar

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili 10-17 yaş arası hastalarda simvastatin ile birlikte ezetimib uygulanmasının etkinlik ve güvenliliği adolesan erkekler (Tanner Evre II veya üzeri) ve mensleri 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 ve kızlarda menstrüel siklus uzunluğu üzerinde herhangi 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'dan yüksek simvastatin dozlarıyla birlikte uygulanan ezetimibin güvenlilik ve etkinliği 10-17 yaş arası pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

Ezetimib 10 yaşından küçük hastalarda veya menarş öncesi kızlarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

17 yaşından küçük hastalarda ezetimib ile uzun süreli tedavinin erişkin çağda morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki etkinliği incelenmemiştir.

Fibratlar:

Fibratlarla birlikte KOLEZ® uygulanmasının güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

KOLEZ® ve fenofibrat alan hastada safra taşından kuşkulanırsa safra kesesi tetkikleri 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

Bu ürün 60,10 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Di ğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve di ğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde 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 yönden 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 bu azalma klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir.

Kolestiramin: Eş zamanlı kolestiramin uygulanması total ezetimibin (ezetimib + ezetimib glukuronidi) eğri altında kalan ortalama alanını (EAA) yaklaşık %55 azaltmıştır. Kolestiramine ezetimib eklenmesiyle düşük dansiteli lipoprotein kolesteroldeki (LDL-K) artımlı düşüş bu etkileşim nedeniyle azalabilir (bkz. bölüm 4.2).

Fibratlar: Fenofibrat ve ezetimib alan hastalarda, hekimler muhtemel kolelitiazis ve safra kesesi hastalığı riskine karşı dikkatli olmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Fenofibrat ve ezetimib alan bir hastada kolelitiazisden şüphelenilirse, safra kesesi tetkiklerini işaret eder 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 di ğer fibratlarla kombine uygulanması incelenmemiştir.

Fibratlar safraya kolesterol atılımını artırarak kolelitiazise 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) riski dışlanamaz.

Statinler: Ezetimib atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin veya rosuvastatin ile birlikte uygulandığında klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşimler görülmemiştir.

Siklosporin: Siklosporinin stabil bir dozunu alan ve kreatinin klerensi > 50 mL/dak olan böbrek transplantasyonu yapılmış sekiz hastadaki bir çalışmada, ezetimibin tekli 10 mg dozu başka bir çalışmada (n=17) tek başına ezetimib alan sağlıklı bir kontrol popülasyonuna

göre total ezetimibin ortalama EAA'sında 3.4 kat (aralık 2.3-7.9 kat) artışa yol açmıştır. Farklı bir çalışmada, siklosporin ile birlikte başka birçok ilaç alan böbrek transplantasyonu yapılmış, ciddi böbrek yetmezliği olan bir hastanın total ezetimib maruz kalımında tek başına ezetimib alan benzer kontrollere göre 12 kat artış görülmüştür. Sağlıklı 12 gönüllüde yapılan iki dönemli, çapraz tasarımlı bir çalışmada, 8 gün süreyle günde 20 mg ezetimib ve 7. günde siklosporinin tekli 100 mg dozunun uygulanması tek başına siklosporin 100 mg dozuna göre siklosporinin EAA'sında ortalama %15 artışa (aralık: %10 azalmadan %51 artışa kadar) yol açmıştır. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda birlikte uygulanan ezetimibin siklosporin maruz kalımına etkisini inceleyen 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 biyoyararlanımını ve protrombin zamanını anlamlı olarak etkilememiştir. Ezetimibin'in varfarin veya fluindiona eklendiği hastalarda INR'de artışa ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. KOLEZ[®] varfarin, diğer kumarin türevi antikoagülanlar veya fluindion ile birlikte kullanıldığında INR uygun şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

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 KOLEZ[®] 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 dair bulgular göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlarda ezetimib ile yapılan bir oral (gavaj) fertilité çalışmasında erkek ve dişi sıçanlarda 1000 mg/kg dozlarda (EAA0-24sa temel alınarak insanın maruz kaldığı 10 mg dozun yaklaşık 7 katı) üreme toksisitesi kanıtı gözlemlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ezetimibin araç ve makine kullanımına etkisi üzerine yapılmış çalışma yoktur. Ancak ezetimib ile araç ve makine kullanırken baş dönmesi rapor edilmiştir. Bu yüzden dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

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. İstenmeyen reaksiyonlar genellikle hafif ve geçiciydi. Ezetimib ile bildirilen istenmeyen olayların genel insidansı plaseboyla bildirilen ile benzerdi. İstenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranı da ezetimib ve plasebo için benzerdi.

Ezetimib tek başına veya bir statin ile birlikte uygulandığında:

Aşağıdaki istenmeyen 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 bildirilmiştir:

Sıklıklar şöyle tanımlanır: 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 ($<1/10,000$)

Ezetimib tek başına uygulandığında:

Araştırmalar:

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

Solunum, göğüs ve mediastin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik

Yaygın olmayan: Hazımsızlık, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı

Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Eklem ağrısı, kas spazmları, boyun ağrısı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın olmayan: İştah azalması

Vasküler bozukluklar:

Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipertansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar:

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ağrı

Ezetimib ve bir statin birlikte uygulandığında:**Araştırmalar:**

Yaygın: ALT ve/veya AST yükselmesi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:

Yaygın: Kas ağrısı

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, uzuvlarda ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar:

Yaygın olmayan: Bitkinlik, periferik ödem

Ezetimib ve fenofibrat birlikte uygulandığında:**Gastrointestinal bozukluklar:**

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 grupları arasındaki sık görülmeyen durumları karşılaştırmak üzere tasarlanmamıştır. Serum transaminazlarındaki klinik olarak önemli (normalin 3 katından fazla, ardışık) yükselmelerin insidansı (%95 GA) fenofibrat monoterapisi ve ezetimib ile birlikte fenofibrat tedavisinde %4.5 (1.9, 8.8) ve %2.7 (1.2, 5.4)'tür. Kolesistektomi için karşılık gelen insidansı, fenofibrat monoterapisi için ve ezetimib ile birlikte fenofibrat için sırasıyla %0.6 (0.0, 3.1) ve %1.7 (0.6, 4.0)'dir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Pediyatrik (10 - 17 yaş arası)Hastalar

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili adolesan (10-17 yaş arası) hastalarda (n =248) yürütülen bir çalışmada ALT ve/veya AST'de (normalin 3 katı ve fazlası, ardışık) yükselmeler ezetimib/simvastatin alan hastaların %3'ünde (4 hasta) ve simvastatin monoterapi grubundaki hastaların %2'sinde (2 hasta) gözlenmiştir; CPK'de (normalin 10 katı ve fazlası) yükselme için rakamlar sırasıyla %2 (2 hasta) ve %0'dı. Hiçbir miyopati vakası bildirilmemiştir.

Bu çalışma seyrek istenmeyen ilaç reaksiyonları karşılaştırılacak şekilde tasarlanmamıştır.

Laboratuvar değerleri

Kontrollü klinik monoterapi çalışmalarında serum transaminazlarındaki (ALT ve/veya AST \geq X3 ULN) klinik olarak önemli yükselmelerin insidansı ezetimib (%0.5) ile plasebo (%0.3) arasında benzerdir. Birlikte uygulama çalışmalarında statinle birlikte ezetimib uygulanan hastalarda insidans %1.3 iken sadece statinle tedavi edilen hastalarda insidans %0.4'tür. Bu yükselişler genellikle asemptomatik, kolestatla ilişkisi olmayan ve tedavinin sona erdirilmesiyle veya tedavinin devamında son bulan etkilerdir.

Klinik çalışmalarda CPK>10 X ULN tek başına ezetimib uygulanan 1674 hastanın 4'ünde (%0.2) rapor edilmesine 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) rapor edilmiştir. İlgili kontrol kolu (plasebo veya yalnız statin) ile karşılaştırıldığında ezetimib ile ilişkili miyopati ve rabdomiyolizde artış gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıdaki istenmeyen etkiler pazarlama sonrası deneyimde rapor edilmiştir. Bu istenmeyen etkiler rastgele raporlardan elde edildiği için gerçek sıklıkları bilinmemekte ve tahmin edilememektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Trombositopeni
Sinir sistemi hastalıkları: Baş dönmesi, parestezi
Solunum, göğüs ve mediastin hastalıkları: Dispne
Gastrointestinal bozukluklar: Pankreatit, kabızlık.
Deri ve deri altı doku hastalıkları: Eritema multiforme
Kas, iskelet ve bağ dokusu hastalıkları: Miyalji, miyopati/rabdomiyoliz (bkz. bölüm 4.4).
Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar: Asteni
Bağışıklık sistemi hastalıkları: Döküntü, ürtiker, anafaksi ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık
Hepato-biliyer hastalıklar: Hepatit, kolelitiyazis, kolesistit
Psikiyatrik hastalıkları: Depresyon

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 istenmeyen olaylar ile ilişkili olmamıştır. Bildirilen istenmeyen 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

KOLEZ[®] kolesterol ve ilişkili bitki sterollerinin barsaktan emilimini seçici olarak inhibe eden yeni bir lipid düşürücü bileşik sınıfına mensuptur.

Ezetimib diğer kolesterol düşürücü ilaçlardan (HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, 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 barsaktan uptake'inde rol oynar.

Ezetimib ince barsağın fırçamsı kenarına lokalize olur ve kolesterol emilimini inhibe ederek karaciğere giden barsak kolesterolünü azaltır; statinler ise karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Birlikte bu iki mekanizma komplementer kolesterol azaltımı sağlar. Hiperkolesterolemili 18 hastada yapılan 2 haftalık klinik bir çalışmada ezetimib barsaktan kolesterol emilimini plaseboya göre %54 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 alan ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (NCEP) LDL-K hedefinde olmayan (başlangıç özelliklerine bağlı olarak 2.6 - 4.1 mmol/l [100 - 160 mg/dl]) 769 hiperkolesterolemili hasta devam eden statin tedavisine ek olarak ezetimib 10 mg veya plasebo almak üzere randomize edildiler.

Başlangıçta LDL-K hedefinde olmayan, statin tedavisi alan hastalarda (~%82), ezetimibe randomize edilenlerde çalışmanın son noktasında LDL-K hedefine ulaşanların oranı plaseboya randomize edilenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla %72 ve %19). LDL-K azaltımları birbirinden anlamlı olarak farklıydı (ezetimib için %25, plasebo için %4). Ayrıca, devam eden statin tedavisine eklenen ezetimib total-K, Apo B, TG'yi plaseboya göre anlamlı olarak düşürürken HDL-K'yı yükseltmiştir. Statin tedavisine eklenen ezetimib veya plasebo medyan C-reaktif proteini başlangıca göre sırasıyla %10 ve %0 azaltmıştır.

Primer hiperkolesterolemili 1719 hastada yürütülen iki çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü, 12 haftalık çalışmada ezetimib 10 mg, total-K (%13), LDL-K (%19), Apo B (%14) ve TG'yi (%8) plaseboya göre anlamlı olarak düşürmüş ve HDL-K'yı yükseltmiştir (%3). Ayrıca, ezetimib yağda eriyen vitaminlerin (A, D ve E) plazma konsantrasyonları ve protrombin zamanı üzerinde hiçbir etki göstermemiş 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 ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu (n = 357) veya sadece simvastatin 80 mg (n = 363) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil amacı ezetimib/simvastatin kombinasyon tedavisinin karotid arter intima-media kalınlığı (İMK) üzerindeki etkisini simvastatin monoterapisiyle karşılaştırmaktı. Bu dolaylı markerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi henüz gösterilmemiştir.

Birincil son nokta olan altı karotid segmentinin tümünde ortalama İMK değişimi B-mod ultrasonla ölçüldüğünde iki tedavi grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (p=0.29). Ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu veya tek başına simvastatin 80 mg 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).

Ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu LDL-K, total-C, Apo B ve TG'yi simvastatin 80 mg'ye göre anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür. HDL-K'de yüzde artış iki tedavi grubunda benzerdi. Ezetimib 10 mg ile simvastatin 80 mg kombinasyonu için bildirilen istenmeyen olaylar onun bilinen güvenilirlik profiliyle uyumludur.

Pediyatrik hastalarda yürütülen klinik çalışmalar

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 ezetimib 10 mg 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 benzerdi (-%17'ye karşı -%12 ve + %7'ye karşı +%6). 33. haftadaki sonuçlar 6. haftadakilerle benzerdi ve 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 fazlaydı. Açık etiketli fazın sonu olan 53. haftada lipid parametreleri üzerindeki etkiler korunmuştu.

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 erişkin çağda morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki etkililiği incelenmemiştir.

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoFH)

Çift-kör, randomize, 12 haftalık bir çalışma klinik ve/veya genotipik HoFH tanısı koyulmuş, eş zamanlı LDL afereziyle birlikte veya aferez olmaksızın atorvastatin veya simvastatin (40 mg) alan 50 hastayı incelemiştir. 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 ezetimib 10 mg (n=30) veya plasebo (n=7) almak üzere randomize edilmiştir. Bazı hastalar başka tedaviler alıyorlardı (örn. statinler, reçineler). Ezetimib iki önemli bitki sterolünü (sitosterol ve kampesterol) başlangıca göre sırasıyla % 21 ve % 24 oranında azalttı. Bu popülasyonda sitosterol düşürümünün morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Aort stenozu

Aort Stenozunda Simvastatin ve Ezetimib (SEAS) çalışması, Doppler ile ölçülen 2.5 - 4.0 m/s 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 çalışmaydı. Çalışmaya sadece, statin tedavisinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla gerekli olduğu düşünülmeyen hastalar dahil edilmiştir. Hastalar plasebo veya ezetimib 10 mg ile birlikte uygulanan simvastatin 40 mg/gün tedavisi almak üzere randomize edilmiştir.

Birincil son nokta kardiyovasküler ölüm, aort kapağı değiştirme (AVR) cerrahisi, AS'nin ilerlemesine bağlı konjestif kalp yetmezliği (KKY), ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, koroner arter bypass graftı (CABG), perkutan koroner girişim (PCI), kararsız angina nedeniyle hospitalizasyon ve hemorajik olmayan inmeyi içeren majör kardiyovasküler olayların bir bileşimiydi. Önemli ikincil son noktalar, birincil son nokta olay kategorilerinin alt kümelerinin bileşimleriydi.

Plaseboya kıyasla, 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 olmasıydı.

Ezetimib / simvastatin grubunda kanser daha sıklıkla görülmüştür (105'e karşı 70, p=0.01). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Ezetimib / simvastatin ile devam eden iki büyük, uzun süreli çalışmanın ara dönem sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde (aktif tedavi alanlar n=10,319; tedavi edilen 10,298 kontrol; hasta-yıl = aktif tedavi alan 18,246, tedavi edilen 18,255 kontrol) kanser insidans oranında bir artış saptanmamıştır (313 aktif tedavi, 326 kontrol; risk oranı, 0.96; %0.95 güven aralığı, 0.82 - 1.12; p=0.61)

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 pik plazma konsantrasyonlarına (Cmaks) ezetimib ile 4- 12 saatte ve ezetimib-glukuronat ile 1-2 saatte ulaşılır. Ezetimibin mutlak biyoyararlanımı belirlenemez, çünkü bileşik enjeksiyon için uygun olan sulu ortamda neredeyse hiç çözünmemektedir.

Gıdaların oral emilime etkisi:

Ezetimib KOLEZ® 10 mg tabletler şeklinde uygulandığında eş zamanlı gıda alımı (yüksek oranda yağ içeren veya yağ içermeyen öğünler) ezetimibin emilim derecesini etkilememiştir. Ezetimibin Cmaks değeri yüksek oranda yağ içeren gıdalar alındığında %38 oranında artmıştır. KOLEZ® gıdalarla birlikte veya ayrı alınabilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Ezetimib, ince barsakta ve karaciğerde glukuronik asit konjugasyonu (faz II reaksiyonu) ile metabolize olur; daha sonra safrayla atılır. İncelenen tüm türlerde minimal oksidatif metabolizma (faz I reaksiyon) gözlemlenmiştir.

İnsanlarda ezetimib hızlı bir şekilde ezetimib- glukuronata metabolize olur. Ezetimib ve ezetimib-glukuronat plazmada total ilacın sırayla %10 ila %20'si ve %80 ila %90'ını teşkil eder.

Eliminasyon:

Hem ezetimib hem de ezetimib- glukuronat yaklaşık 22 saat yarılanma ömrü ile plazmadan elimine edilirler. Plazma konsantrasyon zamanı profilleri çoklu pikler gösterdiğinden enterohepatik geridolaşıma işaret eder.

İnsan deneklere 14C-ezetimibin (20 mg) oral uygulanmasından sonra, total ezetimib (ezetimib + ezetimib-glukuronat) plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93'ünü oluşturmuştur. 48 saat sonra plazmada radyoaktivite ölçülemeyecek düzeylerde bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar :

Çocuklar ve adolesanlarda (10-18 yaş arası) ezetimibin emilimi ve metabolizması erişkinlerle benzerdir. Total ezetimibe dayanarak, adolesanlar ile erişkinler arasında farmakokinetik olarak farklılık yoktur. 10 yaşından küçük pediyatrik popülasyon için farmakokinetik veri mevcut değildir. Pediyatrik ve adolesan hastalarda klinik deneyim HoFH, HeFH ve sitosterolemili hastaları içerir.

Geriyatrik hastalar :

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları yaşlı kişilerde (≥ 65 yaş) genç kişilere (18- 45 yaş arası) göre yaklaşık 2 kat daha yüksekti. KOLEZ® ile tedavi edilen yaşlı ve genç gönüllülerde LDL-K düşürümü 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) 10 mg lık tekli dozu 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 alan) total ezetimibe maruz kalım 12 kat daha yüksekti.

Karaciğer yetmezliği :

Ezetimibin tekli 10 mg dozundan sonra, total ezetimibin eğri altında kalan ortalama alanı (EAA) hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 5 ila 6) sağlıklı bireylere göre yaklaşık 1.7 kat artmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7 ila 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 skoru > 9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış ezetimib maruziyetinin etkileri bilinmediğinden, ezetimib bu hastalara önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Cinsiyet :

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları erkeklere göre kadınlarda biraz daha yüksektir (yaklaşık %20). KOLEZ® ile tedavi edilen erkekler ve kadınlarda LDL-C azaltımı ve güvenlilik profili benzerdir. Dolayısıyla cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ezetimibin kronik toksisitesini inceleyen hayvan çalışmaları toksik etkiler için hiçbir hedef organ ortaya koymamıştır. 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 etkilerdi. Toksik etkilerin bazıları tek başına statinlerle tedavi sırasında gözlenenlerden daha çarpıcıydı. 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) maruz kalımdan sonra gözlenmiştir.

Bir dizi in vivo ve in vitro çalışmada, tek başına veya statinler ile birlikte uygulanan ezetimib genotoksik potansiyel sergilememiştir. Ezetimib ile yapılan uzun süreli karsinojenite testleri negatiftir.

Ezetimibin dişi veya erkek sıçanların üreme yeteneği üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır; ayrıca ezetimib sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik değildi ve doğum öncesi ve sonrası gelişimi etkilememiştir. Ezetimib günde 1000 mg/kg çoklu dozların verildiği gebe sıçanlarda ve tavşanlarda plasenta bariyerinden geçmiştir. Sıçanlarda ezetimib ve statinlerin birlikte uygulanması teratojenik değildi. 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