Mizetib *(Ezetimibum)*. **Skład i postać:** Tabletki. Każda tabletka zawiera 10 mg ezetymibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 86,5 mg laktozy jednowodnej. **Wskazania:** Hipercholesterolemia pierwotna: Mizetib podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny. Mizetib w monoterapii jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub produkt ten nie jest tolerowany; Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych: Mizetib podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome); Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna: Mizetib w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w okresie stosowania produktu leczniczego Mizetib. Zalecana dawka to jedna tabletka produktu Mizetib, 10 mg raz na dobę.W przypadku stosowania produktu leczniczego Mizetib w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową lub już ustaloną wyższą dawkę danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny. Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie: Udowodniono korzystny wpływ produktu leczniczego Mizetib 10 mg stosowanego ze statyną o udokumentowanych korzyściach sercowo-naczyniowych na dodatkową redukcję incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe: Mizetib należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu produktu wiążącego kwasy żółciowe. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu dla pacjentów w podeszłym wieku. Dzieci i młodzież: Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza specjalisty. Dzieci i młodzież w wieku 6 lat i powyżej: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Jeśli produkt leczniczy Mizetib jest podawany w skojarzeniu ze statyną, dawkowanie statyny u dzieci należy omówić z lekarzem. Dzieci w wieku poniżej 6 lat: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych. Niewydolność wątroby: U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów wg Child-Pugh) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Mizetib. Niewydolność nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u pacjentów z niewydolnością nerek. Sposób podawania: Do podawania doustnego. Produkt leczniczy Mizetib może być podawany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku. W przypadku stosowania produktu leczniczego Mizetib w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) danego produktu leczniczego. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Mizetib i statyny w okresie ciąży i laktacji. Mizetib w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** W przypadku jednoczesnego stosowania ze statyną, należy zapoznać się z ChPL danego produktu leczniczego. Enzymy wątrobowe: W badaniach z grupą kontrolną, w których pacjenci przyjmowali ezetymib i statynę, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3x powyżej górnej granicy wartości prawidłowych [GGN]). W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Mizetib i statyny należy przeprowadzać testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz zgodnie z zaleceniami ChPL dotyczącymi danej statyny. W badaniu IMPROVE-IT (ang. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 18 144 pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie przydzielano w sposób losowy do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg na dobę (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9077). Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu transaminaz (≥ 3x GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek randomizowano do grupy leczonej ezetymibem w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4650) lub do grupy przyjmującej placebo (n=4620) (mediana okresu obserwacji 4,9 roku), częstość występowania kolejnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (> 3x GGN) wynosiła 0,7% wśród pacjentów przyjmujących ezetymib z symwastatyną i 0,6% w grupie placebo. Mięśnie szkieletowe: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu. Większość pacjentów, u których doszło do rabdomiolizy przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano również występowanie rabdomiolizy w przypadku monoterapii oraz w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami, których związek ze zwiększeniem ryzyka rabdomiolizy jest znany. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) przekraczającym 10 razy górną granicę wartości prawidłowych, należy niezwłocznie zaprzestać ezetymibu, statyn i wszelkich innych środków równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie ezetymibem powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tkliwości lub osłabienia. W badaniu IMPROVE-IT 18 144 pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie przydzielano w sposób losowy do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg na dobę (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9077). Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie przyjmującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej (CK) w surowicy wynoszącej ≥ 10x GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i < 10x GGN. Częstość występowania rabdomiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rabdomiolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącej ≥ 10x GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i < 10x GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK ≥ 10 000 j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. W badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek randomizowano do grupy leczonej ezetymibem w dawce 10 mg z symwastatyną 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620) (mediana okresu obserwacji 4,9 roku), częstość występowania miopatii/rabdomiolizy wynosiła 0,2% wśród pacjentów przyjmujących ezetymib z symwastatyną i 0,1% w grupie placebo.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Ze względu na to, że nie są znane skutki długotrwałego stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania ezetymibu u tych pacjentów. Dzieci i młodzież: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku od 6 do 10 lat z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub z hipercholesterolemią nierodzinną oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Nie badano jednak wpływu ezetymibu stosowanego w okresie dłuższym niż 12 tygodni w tej grupie wiekowej. Nie przeprowadzono badań ezetymibu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniono w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem dorastających chłopców (w skali Tannera, w fazie II i powyżej) oraz dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej 1 rok wcześniej. W tym ograniczonym badaniu z grupą kontrolną, ogólnie nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub dziewcząt, ani na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących wpływu stosowania ezetymibu przez okres > 33 tygodni na wzrost i proces dojrzewania płciowego. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z symwastatyną u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat. Nie przeprowadzono oceny długotrwałej skuteczności stosowania ezetymibu pacjentów poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym. Fibraty: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami. Jeśli u pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać. Cyklosporyna: Należy zachować ostrożność na początku stosowania ezetymibu u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenia cyklosporyny u pacjentów przyjmujących ezetymib i cyklosporynę. Substancje przeciwzakrzepowe: W przypadku stosowania ezetymibu jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartości INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany). Substancja pomocnicza: Produkt Mizetib zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** Wykaz działań niepożądanych (obserwowanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu): W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni 2396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych w badaniach była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo. Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną: Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (n=2396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n=1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n=11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n=9361). Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ezetymib w monoterapii: Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie apetytu: niezbyt często; Zaburzenia naczyniowe: nagłe zaczerwienienie twarzy; nadciśnienie tętnicze: niezbyt często; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel: niezbyt często; Zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów: często, niestrawność; choroba refluksowa przełyku (ang. GERD), nudności: niezbyt często; Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów; kurcze mięśni; bóle karku: niezbyt często; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie: często, bóle w klatce piersiowej, ból: niezbyt często; Badania laboratoryjne: zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT); zwiększenie aktywności CK we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby: niezbyt często. Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu w skojarzeniu ze statyną: Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy: często, parestezje: niezbyt często; Zaburzenia żołądka i jelit: suchość w ustach; zapalenie żołądka: niezbyt często; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd; wysypka; pokrzywka: niezbyt często; Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni: często, bóle pleców, osłabienie mięśni, bóle kończyn: niezbyt często; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, obrzęki obwodowe: niezbyt często; Badania laboratoryjne: zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT): często. Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu (monoterapia lub leczenie skojarzone ze statyną): Zaburzenia krwi i układu chłonnego: trombocytopenia: nieznana; Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy: nieznana; Zaburzenia psychiczne: depresja: nieznana; Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, parestezje: nieznana; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność: nieznana; Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie trzustki, zaparcie: nieznana; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego: nieznana; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rumień wielopostaciowy: nieznana; Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni; miopatia/rabdomioliza: nieznana; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie: nieznana. Ezetymib w skojarzeniu z fenofibratem: Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha (często). W kontrolowanym placebo klinicznym badaniu wieloośrodkowym, z podwójnie ślepą próbą, uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią. 625 pacjentów leczonych było przez 12 tygodni, a 576 pacjentów przez 1 rok. W badaniu tym, 172 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat ukończyło 12-tygodniowe leczenie, a 230 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat (w tym 109 przyjmujących ezetymib w monoterapii przez pierwszych 12 tygodni) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Celem badania nie było porównanie leczonych grup pacjentów pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźnik występowania (przedział ufności 95%) istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz (> 3x GGN w kolejnych oznaczeniach) w surowicy wynosił odpowiednio 4,5% (1,9; 8,8) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii i 2,7% (1,2; 5,4) dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem, po dostosowaniu ekspozycji na leczenie. Natomiast wskaźnik cholecystektomii wynosił odpowiednio, dla fenofibratu stosowanego w monoterapii 0,6% (0,0; 3,1) i dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem 1,7% (0,6; 4,0). Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat): W badaniu prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub hipercholesterolemią nierodzinną (n=138) obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3x GGN w kolejnych oznaczeniach) u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. Nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia aktywności

kinazy kreatynowej (CK) (≥ 10x GGN). Nie zgłoszono żadnego przypadku miopatii. W oddzielnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248), u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3x GGN w kolejnych oznaczeniach) w porównaniu z 2% pacjentów (2 pacjentami) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie stężenia CK (≥ 10x GGN) stwierdzono odpowiednio u 2% (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zaobserwowano przypadków miopatii. Te badania nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych produktu leczniczego. Pacjenci z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie: W badaniu IMPROVE-IT (patrz punkt 5.1) z udziałem 18 144 pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n=9067, przy czym u 6% pacjentów dawkę ezetymibu i symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077, przy czym u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, obserwowano zbliżone profile bezpieczeństwa. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 10,6% u pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną oraz 10,1% u pacjentów leczonych symwastatyną. Częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano, jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą ≥ 10x GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i < 10x GGN. Częstość występowania rabdomiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rabdomiolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą ≥ 10x GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i _ 10x GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK ≥ 10 000 j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. Częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu transaminaz (≥ 3x GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. Działania niepożądane ze strony pęcherzyka żółciowego zgłoszono u 3,1% pacjentów z grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz u 3,5% pacjentów z grupy leczonej symwastatyną. Częstość hospitalizacji z powodu cholecystektomii w obu leczonych grupach wynosiła 1,5%. Nowotwór (zdefiniowany jako dowolny nowy nowotwór) zdiagnozowano podczas badania u odpowiednio 9,4% i 9,5% pacjentów. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek: W badaniu dotyczącym ochrony serca i nerek (ang. SHARP, Study of Heart and Renal Protection) z udziałem ponad 9000 pacjentów przyjmujących skojarzone leczenie ezetymibem w dawce 10 mg z symwastatyną 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620) profile bezpieczeństwa były porównywalne w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4,9 roku. W tym badaniu rejestrowano tylko ciężkie działania niepożądane i przypadki rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna (10,4% wśród pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną, 9,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo). Częstość występowania miopatii/rabdomiolizy wynosiła 0,2% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz (> 3x GGN) stwierdzono u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną w porównaniu z 0,6% pacjentów przyjmujących placebo. W tym badaniu nie odnotowano statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych wcześniej działań niepożądanych, w tym nowotworów (9,4% w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną, 9,5% w grupie przyjmującej placebo), zapalenia wątroby, operacji usunięcia pęcherzyka żółciowego lub powikłań kamicy żółciowej, lub zapalenia trzustki. Wpływ leku na parametry laboratoryjne: W badaniach z grupą kontrolną, w których produkt leczniczy był stosowany w monoterapii, częstość występowania istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) asparaginianowej (AspAT) ≥ 3x GGN w kolejnych oznaczeniach) była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%).W badaniach, w których produkty lecznicze stosowano w skojarzeniu częstość występowania wspomnianego uprzednio zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu przyjmowania leków albo podczas dalszego ich stosowania. W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CK przekraczające 10 razy górną granicę wartości prawidłowych u 4 spośród 1674 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statyny w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statyny. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rabdomiolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub statyna w monoterapii). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Produkt refundowany w zakresie: Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Cena urzędowa detaliczna leku wynosi w PLN: 49,18. Kwota dopłaty pacjenta (Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej) wynosi w PLN: 28,18. ChPL: 2018.03.23