

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Coltowan, 10 mg, tabletki przeznaczone do publicznej wiadomości.**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Choroby sercowo-naczyniowe są odpowiedzialne za jedną trzecią zgonów na świecie oraz są wiodącym czynnikiem zwiększającym globalne obciążenie tymi chorobami. Koszty z tym związane są ogromne, szacuje się że koszt chorób sercowo-naczyniowych i udaru w 2007 roku w USA wyniósł 431.8 miliardów dolarów.

Jednym z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka jest hiperlipidemia lub hiperlipoproteinemia, w tym hipercholesterolemia, które niezwykle powszechnie występują w populacji ogólnej. Wśród tych dyslipidemii, hipercholesterolemia jest najbardziej istotnym czynnikiem usposabiającym (lub czynnikiem ryzyka rozwoju) do rozwoju choroby niedokrwiennej serca a głównym czynnikiem odpowiedzialnym za miażdżycę tętnic wieńcowych jest niski poziom lipoprotein o małej gęstości (LDL), które transportują większość cholesterolu w osoczu krwi.

Wytyczne American Heart Association i NCEP Adult Treatment Panel III (ATP III) określają hipercholesterolemię jako stężenie cholesterolu we krwi większe lub równe 6,2 mmol/l (240 mg/dl). Pożądane stężenie cholesterolu wynosi mniej niż 5,2 mmol/l (200 mg/dl). Badanie przeprowadzone przez National Health and Nutrition Examination Survey III w latach 1988-1991 wykazało, że 26% dorosłych Amerykanów miało podwyższone stężenie cholesterolu we krwi a 49% miało pożądane wartości.

W badaniu wykonanym w latach 2001-2002 wykazano, że ogólna częstość występowania hipercholesterolemii wynosiła 47%, przy czym hipercholesterolemia była definiowana jako poziom lipoprotein o małej gęstości poniżej lub równy 3,4 mmol/l (130 mg/dl) [lub 2,6 mmol/l (100 mg/dl) w przypadku obecnej choroby sercowo-naczyniowej lub w trakcie leczenia.

Stężenia cholesterolu we krwi różnią się znacznie na całym świecie. Generalnie, kraje związane z niskim stężeniem cholesterolu w osoczu (np. Japonia) mają mniejszą częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych, natomiast kraje związane z wysokim stężeniem cholesterolu w osoczu (np. Finlandia) mają wysoką częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych. Aczkolwiek, niektóre populacje o podobnych stężeniach cholesterolu całkowitego mają bardzo różną częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych, więc należy brać pod uwagę, że również inne czynniki ( palenie papierosów, cukrzyca) mają wpływ na rozwój choroby sercowo-naczyniowej. W krajach rozwijających się jest tendencja do wzrastającego stężenia cholesterolu we krwi w wyniku zmiany trendów żywieniowych ( np. syndrom MacDonald's), które zastępują tradycyjne diety.

#### **Rasa**

Wśród osób dorosłych, według National Health and Nutrition Examination Survey III (w latach 1988-1992), wykazano więcej hipercholesterolemii u białych nie-latynosów (19%), niż u Meksykańskich Amerykanów (15%) i czarnych nie-latynosów (16%).

#### **Płeć**

Hipercholesterolemia częściej występuje u mężczyzn młodszych niż 55 lat i kobiet starszych niż 55 lat.

#### **Wiek**

U osób dorosłych, hipercholesterolemia wzrasta wraz z wiekiem.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Związek pomiędzy podwyższonym stężeniem cholesterolu w surowicy i ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych został dobrze zbadany poprzez liczne badania epidemiologiczne, takie jak Framingham Heart Study i Seven Countries Study. Wiele randomizowanych badań w ciągu ostatnich dwóch lat wykazało, że

leczenie inhibitorami reduktazy (statynami) 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) u pacjentów z dyslipidemią z ustaloną lub nie ustaloną chorobą naczyniową efektywnie obniżało stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) i zmniejszało liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych. Na tej podstawie National Cholesterol Education Program (NCEP) poprzez Adult Treatment Panel (ATP) III zaleca obniżanie stężenia LDL-C jako podstawowy cel i popiera stosowanie statyn jako początek terapii. Najnowsze badania sugerują, że bardziej agresywne obniżenie LDL-C do poziomu 70 mg/dl może spowodować zwiększenie korzyści sercowo-naczyniowych. W związku z tym, zaktualizowano ATP III aby zawierała również opcjonalny cel - stężenie LDL-C na poziomie 70 mg/dl u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz z wieloma czynnikami ryzyka.

Mimo rosnącego poparcia dla „mniej jest lepiej” w stosunku do LDL-C, leczenie statynami może nie być wystarczające do osiągnięcia optymalnego stężenia LDL-C, u niektórych pacjentów wymagana jest redukcja poziomu o ponad 50%. Badania wykazały, że tylko dwie trzecie pacjentów z chorobą naczyniową ma cel osiągnąć 100 mg/dl LDL-C, a mniej niż jedna trzecia pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem jest w stanie osiągnąć wartość 70 mg/dl LDL-C. Na podstawie tych niepowodzeń leczenia zostały zbadane terapie polegające na podaniu więcej niż jednego leku zawierające wiele czynników obniżających cholesterol, w tym ezetimib. Podczas gdy ATP III zaleca statyny jako lek pierwszego rzutu do leczenia podwyższonego stężenia LDL-C, alternatywne terapie takie jak ezetimib, niacyny, środki wiążące kwasy żółciowe, bypass jelita krętego mogą również być skuteczne w obniżaniu stężenia LDL-C. Niedawno przeprowadzona metanaliza pokazała, że terapie nie oparte na statynach mogą zmniejszać ilość zdarzeń sercowych podobnie jak terapie statynami, ze zrównoważonym związkiem między stopniem obniżenia LDL-C i zmniejszeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Dane te sugerują, że dodanie tych terapii do terapii leczenia statynami może spowodować zwiększone obniżenie stężenia LDL-C oraz może doprowadzić do dalszego zmniejszania występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### **VI.2.3 Brakujące dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia.**

#### *Niewydolność wątroby*

Po podaniu pojedynczej 10 mg dawki ezetimibu, średnie AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla ezetimibu zwiększyło się około 1,7-krotnie u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby w porównaniu do osób zdrowych. W trakcie 14-dniowego badania z użyciem wielu dawek (10 mg dziennie) u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby średnia wartość AUC dla ezetimibu wzrosła około 4-krotnie w 1 dniu i 14 dni w porównaniu do osób zdrowych.

Ze względu na nieznane skutki zwiększonej ekspozycji na ezetimib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, ezetimib nie jest zalecany do stosowania u tych pacjentów.

### **VI. 2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa**

#### **Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Środki zapobiegawcze</b>
<b>Rozpad mięśni / ból i osłabienie mięśni (Rabdomioliza / miopatia)</b>	Pacjenci rozpoczynający terapię ezetimibem mają zwiększone ryzyko rozwinięcia się chorób mięśni takich jak ból i osłabienie mięśni (miopatia) lub w ciężkich przypadkach nawet rozpad mięśni (rabdomioliza). Na podstawie obecnego doświadczenia, wysoki procent wystąpienia tych działań niepożądanych pojawił się u pacjentów, którzy stosowali ezetimib razem ze statynami (które również obniżają stężenie cholesterolu we krwi) lub z innymi	W rzadkich przypadkach, takie sytuacje (szczególnie jeśli prowadzą do uszkodzenia nerek lub do problemów z sercem) mogą być potencjalnie sytuacjami zagrażającymi życiu. Jednak, rozpoczęcie leczenia w odpowiednim czasie w większości przypadków ma dobry wynik. Z tego powodu, wczesne rozpoznawanie takich przypadków jest kluczowe. Dlatego pacjenci powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem jak tylko doświadczą niewytłumaczalnego bólu

	<p>lekami, które również znane są z wywoływania takich działań niepożądanych.</p> <p>Miopatia jest stanem w którym mięśnie nie funkcjonują prawidłowo, skutkuje to osłabieniem mięśni, bólem mięśniowym jak np. w rękach lub w nogach, niezwykłym zmęczeniem lub osłabieniem mięśni, skurczem mięśni lub sztywnością.</p> <p>Rozpad mięśni (rabdomioliza) oznacza taki stan, w którym dochodzi do uszkodzenia tkanki mięśni szkieletowych a rozpad ten jest tak szybki, że produkty rozpadu mięśni dostają się do krwioobiegu. Jednym z wczesnych powikłań po rozpadzie mięśni może być bardzo wysoki poziom potasu we krwi (zwany hiperkaliemia), co może prowadzić do zaburzenia rytmu serca a w bardzo ciężkich przypadkach może spowodować zatrzymanie akcji serca (gdy serce przestaje pracować). W innych przypadkach może dochodzić również do uszkodzenia wątroby.</p> <p>W rzadkich przypadkach, rozpad mięśni może skutkować ciężkim uszkodzeniem nerek i może się to stać stanem potencjalnego zagrożenia życia. Jednakże odpowiednio wczesne rozpoznanie i leczenie takich stanów może dać dobre wyniki.</p>	<p>mięśni, tkliwości lub osłabienia mięśni, skurczów mięśni lub ich sztywności, tylko takie objawy mogą nasuwać podejrzenie że są to możliwe działania niepożądane.</p> <p>Jeśli podejrzewane jest takie zaburzenie mięśni lub jest potwierdzone medycznie lub badaniami laboratoryjnymi, produkt leczniczy Coltowan (oraz statyny lub inne leki, które znane są z wywoływania rozpadu mięśni u pacjentów stosujących takie leki równocześnie) powinien być natychmiast odstawiony i należy wdrożyć odpowiednie leczenie aby uniknąć poważnych konsekwencji.</p>
<p><b>Uszkodzenie wątroby, podwyższone wyniki testów wątroby w badaniach krwi</b></p> <p><b>(Zaburzenia czynności wątroby)</b></p>	<p>Wątroba wspomaga pracę prawie każdego organu w organizmie i jest niezbędna do życia. Wątroba odgrywa kluczową rolę w transformacji i usuwaniu toksyn/leków i z tego powodu oraz z racji funkcjonowania w ramach przewodu pokarmowego jest podatna na toksyczność. Niektóre leki, po przedawkowaniu lub nawet po zastosowaniu w terapeutycznej dawce mogą uszkodzić ten organ.</p> <p>Podczas terapii ezetymibem może wystąpić uszkodzenie wątroby. Takie problemy występują najczęściej przy równoczesnym stosowaniu ezetymibu ze statynami (które również są lekami do obniżania</p>	<p>Zaburzenia czynności wątroby mogą występować częściej gdy ezetymib jest stosowany jednocześnie ze statynami (które również obniżają stężenie cholesterolu we krwi). Z tego powodu lekarz powinien zalecić pacjentowi badanie krwi przed rozpoczęciem leczenia ezetymibem i statynami w celu sprawdzenia sprawności czynności wątroby. Takie badania krwi mogą być powtarzane w trakcie terapii ezetymibem i statynami.</p> <p>Pacjenci, którzy mają aktualnie problemy z wątrobą lub u których badania laboratoryjne w ostatnim czasie wykazały zaburzenia czynności wątroby bez znanej przyczyny nie powinni stosować ezetymibu razem ze statynami.</p>

	<p>stężenia cholesterolu we krwi).</p> <p>Klasyczne objawy uszkodzenia wątroby są następujące: blade stolce, ciemny mocz, żółtaczka (zażółcenie oczu/skóry), obrzęk brzucha, kostek i stóp, uporczywe nudności/wymioty, ból brzucha/żołądka, zmęczenie, siniaki. W niektórych przypadkach, zmianom czynności wątroby nie muszą towarzyszyć żadne objawy (nazywa się to bezobjawową zmianą funkcjonowania wątroby).</p> <p>Uszkodzenia wątroby mogą być diagnozowane poprzez badania laboratoryjne krwi zwane próbami wątrobowymi, które wykażą podwyższone wartości w takich przypadkach.</p> <p>W większości przypadków, te zaburzenia czynności wątroby znikają po zakończeniu terapii ezetymibem lub czasem nawet gdy leczenie nie jest przerwane.</p>	<p>Bazując na aktualnej wiedzy nie ma potrzeby modyfikować standardowego dawkowania ezetymibu u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Jednak, u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie jest zalecane stosowanie ezetymibu.</p> <p>Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia ezetymibem powinni informować swoich lekarzy o chorobach wątroby, które wystąpiły u nich w przeszłości (lub przedyskutować to z lekarzem jeśli nie są pewni) oraz niezwłocznie kontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią u nich objawy uszkodzenia wątroby jak blade stolce, ciemny mocz, żółtaczka, obrzęk brzucha, kostek i stóp, uporczywe nudności/wymioty, ból brzucha/żołądka lub pojawienie się siniaków.</p>
<p><b>Reakcja alergiczna</b> <b>(Nadwrażliwość)</b></p>	<p>Jak każdy lek, ezetymib może powodować wystąpienie reakcji alergicznej u pacjentów którzy są podatni na takie zdarzenia.</p> <p>Zgłaszano wystąpienie takich reakcji alergicznych jak wysypka i pokrzywka, czerwona wysypka, czasami z wielopostaciowymi zmianami (rumień wielopostaciowy).</p> <p>Ciężkie reakcje alergiczne, takie jak obrzęk twarzy, warg, języka i / lub gardła, które mogą powodować trudności w oddychaniu (wymagające natychmiastowego leczenia) również były raportowane w odniesieniu do stosowania ezetymibu.</p> <p>Pacjenci uczuleni na ezetymib lub inny składnik tego leku nie mogą stosować produktu leczniczego Coltowan.</p>	<p>Pacjenci uczuleni na ezetymib lub inny składnik tego leku nie mogą stosować produktu leczniczego Coltowan.</p> <p>Pacjenci powinni zawsze informować lekarzy o swoich alergiach przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.</p> <p>Pacjenci powinni być informowani o byciu wyczulonymi na wszelkie objawy, które mogą być objawami reakcji alergicznej (np. trudności w oddychaniu, świąd, pokrzywka, obrzęk (zwłaszcza w obrębie twarzy i gardła) itp.) i od razu zaprzestać stosowania ezetymibu oraz niezwłocznie skierować się po pomoc medyczną jeśli takie objawy wystąpią.</p>
<p><b>Jednoczesne zastosowanie</b> <b>innych leków</b> <b>stosowanych w</b></p>	<p>Interakcja między lekami to sytuacja w której jeden lek wpływa na aktywność drugiego leku, gdy są</p>	<p>Pacjenci powinni zawsze informować swoich lekarzy o lekach, które stosują jednocześnie z ezetymibem, szczególnie</p>

<p><b>zapobieganiu tworzenia się zakrzepów krwi (leki przeciwzakrzepowe) w trakcie terapii ezetymibem</b></p> <p><b>(Interakcję z warfaryną, innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny lub fludionem)</b></p>	<p>podawane razem. Były zgłaszane interakcje w sytuacji gdy ezetymib był stosowany jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi (jak warfaryna lub fludion). W takich przypadkach badania laboratoryjne wykazywały wzrost wartości INR co wskazywało na zwiększone ryzyko krwawienia u pacjenta.</p>	<p>jeśli stosują leki przeciwzakrzepowe jak warfaryna, fenpropakumon, acenokumarol lub fludion.</p> <p>Jeśli pacjent przyjmuje ezetymib razem z innymi lekami powinien regularnie wykonywać badania krwi i kontrolować swój współczynnik INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). W niektórych przypadkach może się okazać niezbędne zmniejszenie dawki.</p>
<p><b>Jednoczesne zastosowanie z cyklosporyną (lek często używany u pacjentów po przeszczepach organów) w trakcie terapii ezetymibem</b></p> <p><b>(Interakcję z cyklosporyną)</b></p>	<p>Cyklosporyna jest lekiem, często stosowanym u pacjentów po przeszczepie nerki w celu uniknięcia zaburzeń związanych z przeszczepionym organem (odrzućenie). Były zgłaszane przypadki w których wzrastał poziom cyklosporyny u pacjentów, którzy rozpoczęli jednoczesne stosowanie ezetymibu. Wysoki poziom cyklosporyny może wywoływać ciężkie działania niepożądane w związku z tym należy monitorować pacjentów przyjmujących jednocześnie ezetymib i cyklosporynę.</p>	<p>Pacjenci powinni zawsze informować swoich lekarzy o lekach, które stosują jednocześnie z ezetymibem, szczególnie jeśli stosują cyklosporynę, która jest lekiem często stosowanym u pacjentów po przeszczepach.</p> <p>Stężenie cyklosporyny powinno być regularnie monitorowane u pacjentów którzy stosują cyklosporynę i ezetymib jednocześnie.</p>

### Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego obserwacja jest uważana za potencjalne ryzyko)
<p><b>Zapalenie pęcherzyka żółciowego / kamienie żółciowe</b></p> <p><b>(Zapalenie pęcherzyka żółciowego / kamica żółciowa)</b></p>	<p>Kamica żółciowa jest medycznym terminem dla obecności kamieni żółciowych. Kamienie żółciowe tworzą się w drogach żółciowych, najczęściej w pęcherzyku żółciowym.</p> <p>Zapalenie pęcherzyka żółciowego jest zapaleniem, które następuje najczęściej w wyniku zablokowania przewodu żółciowego kamieniami żółciowymi, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w pęcherzyku żółciowym, zastoju żółci i kolejnych infekcji. Infekcje pęcherzyka żółciowego mogą wystąpić nagle i taki stan nazywany jest ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić ciężkie powikłania jak perforacja pęcherzyka żółciowego. Jest to rzadkie, ale zagrażające życiu powikłanie infekcji pęcherzyka żółciowego, bakterie mogą się bardzo szybko rozprzestrzenić z przewodów żółciowych w wątrobie i skutkuje to stanem zagrażającym życiu nazywanym wstępującym zapaleniem pęcherzyk żółciowego. Z tego powodu leczenie ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego jest priorytetem. Przewlekłe, kamienie żółciowe w pęcherzyku żółciowym mogą wywoływać postępujące zwłóknienie i upośledzenie czynności pęcherzyka żółciowego co nazywane jest przewlekłym zapaleniem pęcherzyka żółciowego.</p>

	<p>Kamienie żółciowe i/lub zapalenie pęcherzyka żółciowego zazwyczaj objawia się bólem w prawym górnym kwadracie brzucha, nudnościami, wymiotami i gorączką. U większości pacjentów z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego leczenie polega na chirurgicznym usunięciu pęcherzyka żółciowego zwanym cholecystektomią.</p> <p>Ezetymib jest często stosowany w połączeniu z fibratami (leki wykorzystywane również do obniżania stężenia cholesterolu we krwi). Bazując na badaniach na zwierzętach, fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do tworzenia się kamieni żółciowych. W badaniach klinicznych, cholecystektomia była częściej przeprowadzana u pacjentów leczonych połączeniem ezetymibu i fenofibratu. Nie zostało ustalone bezpieczeństwo i skuteczność terapii z wykorzystaniem ezetymibu i fenofibratu. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka tworzenia się kamieni żółciowych w związku z terapią ezetymibem.</p> <p>Zarówno pacjenci jak i lekarze powinni być świadomi możliwego ryzyka rozwoju chorób pęcherzyka żółciowego (tworzenie się kamieni żółciowych i zapalenie) w trakcie jednoczesnego stosowania ezetymibu i fenofibratu. Ponadto pacjenci powinni zawsze informować swoich lekarzy o lekach stosowanych równocześnie z ezetymibem, szczególnie jeśli stosują fibraty. Jeśli istnieje podejrzenie kamicy żółciowej u pacjenta stosującego jednocześnie ezetymib i fenofibrat (na podstawie wyników badań lekarskich lub typowych objawów) pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem. W takich przypadkach wskazane jest zbadanie pęcherzyka żółciowego i należy zakończyć terapię.</p>
<p><b>Zapalenie trzustki</b></p>	<p>Zapalenie trzustki jest medycznym terminem określającym stan zapalny trzustki. Może pojawiać się nagle z towarzyszącymi intensywnymi objawami i taki stan nazywany jest ostrym zapaleniem trzustki lub też może występować przez wiele lat z umiarkowanymi i często nie specyficznymi objawami (szczególnie w pierwszym okresie) i taki stan nazywa się przewlekłym zapaleniem trzustki.</p> <p>Ostre zapalenie trzustki często związane jest z występowaniem kamieni żółciowych. Najczęstszymi objawami zapalenia trzustki są: dotkliwe pieczenie górnej części brzucha promieniujące do pleców, nudności i wymioty bardziej intensywne w trakcie jedzenia. Ostre zapalenie trzustki może pojawiać się w łagodnej lub ciężkiej postaci z powikłaniami prowadzącymi do stanu potencjalnego zagrożenia życia.</p> <p>Po wprowadzeniu na rynek produktów zawierających ezetymib było zgłaszane ostre zapalenie trzustki, które wystąpiło w trakcie terapii ezetymibem.</p> <p>Zarówno pacjenci przyjmujący ezetymib jak i ich lekarze powinni być świadomi ryzyka rozwoju zapalenia trzustki. Jeśli u pacjenta wystąpią typowe objawy dla zapalenia trzustki (takie jak pieczenie górnej części brzucha promieniujące do pleców, żółtaczka, gorączka, ciężkie nudności lub wymioty, itd.) powinien on natychmiast skontaktować się ze swoim lekarzem gdyż wczesna diagnostyka ma kluczowe znaczenie dla szybszego wyzdrowienia.</p>

**Istotne brakujące informacje**

Ryzyko	Co wiadomo
<p><b>Ograniczone dane o stosowaniu ezetymibu w trakcie ciąży</b></p> <p><b>(Ekspozycja na lek w czasie ciąży)</b></p>	<p>Badania na zwierzętach (które są prowadzone stosunkowo we wczesnej fazie rozwoju produktu) dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały żadnego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego oddziaływania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka. Niemniej, w trakcie badań na zwierzętach, którym podawano jednocześnie ezetymib i lowastatynę (lek również stosowany do obniżenia stężenia cholesterolu we krwi) stwierdzono śmierć niektórych rozwijających się embrionów.</p> <p>Ponieważ nie ma wystarczających danych na temat bezpiecznego stosowania ezetymibu w czasie ciąży u kobiety (jako że jego stosowanie nie było badane w trakcie ludzkiej ciąży) ezetymib nie jest zalecany do stosowania u kobiet, które są w ciąży ani u kobiet które mogą być w ciąży. Coltowan wolno podawać kobietom w ciąży jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Coltowan razem ze statynami jest zabronione w trakcie ciąży, z tego powodu pacjentki nie powinny stosować ezetymibu ze statynami jeśli są w ciąży, starają się zajść w ciążę oraz myślą, że mogą być w ciąży. Pacjentki, które zaszły w ciążę podczas stosowania ezetymibu razem ze statynami powinny natychmiast odstawić leki i skontaktować się z lekarzem.</p> <p>Pacjentki, które są w ciąży lub karmią piersią, które myślą, że mogą być w ciąży lub które planują zajść w ciążę powinny skonsultować się ze swoimi lekarzami lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia ezetymibem.</p>
<p><b>Ograniczona wiedza nt ekspozycja u dzieci pomiędzy 6 – 17 rokiem życia</b></p>	<p>Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania ezetymibu u dzieci w wieku pomiędzy 6 a 10 rokiem życia. W czasie badania nad tym lekiem, oceniano zastosowanie ezetymibu (dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa) w 12-tygodniowym okresie leczenia u około 140 dzieci w wieku od 6 do 10 lat. Jednakże działanie ezetymibu podczas leczenia trwającego ponad 12 tygodni nie było badane w tej grupie wiekowej.</p> <p>Nie ma danych z badań klinicznych oceniających jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyn (innej grupy leków stosowany do leczenia wysokiego stężenia cholesterolu we krwi) u dzieci poniżej 10 roku życia.</p> <p>Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące zastosowania ezetymibu u nastoletnich pacjentów (wiek pacjentów 10-17 lat). W trakcie badań nad lekiem dotyczących równoczesnego zastosowania ezetymibu i simwastatyny (inny lek stosowany do leczenia wysokiego poziomu cholesterolu we krwi) wzięło udział 250 chłopców i dziewczynek w wieku pomiędzy 10 a 17 rokiem życia. Ogólnie w badaniu nie był wykrywalny wpływ na wzrost i dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców i dziewcząt, również nie było wpływu na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt. Jednakże wpływ ezetymibu w dłuższym okresie leczenia (powyżej 33 tygodni) na wzrost i dojrzewanie płciowe nie był badany.</p> <p>U pacjentów poniżej 17 lat nie badano skuteczności leczenia</p>

	<p>ezetymibem podawanego przez długi czas, dotyczącej jego przyszłego pozytywnego wpływu na dojrzałych pacjentów.</p> <p>Dawka dobową ezetymibu u nastoletnich pacjentów i dzieci (od 6 do 17 roku życia) jest taka sama jak u dorosłych. Procesy wchłaniania, dystrybucji i eliminacji ezetymibu są podobne u dzieci powyżej 6 lat jak i u osób dorosłych.</p> <p>Początek stosowania ezetymibu u dzieci musi być kontrolowany przez specjalistę. W przypadku zastosowania u dziecka równocześnie ezetymibu i statyn (znanych jako lek do obniżania stężenia cholesterolu we krwi) należy zastanowić się nad dawkowaniem statyn. Zaleca się zbierać szczegółowe dane uzupełniające dotyczące tej grupy wiekowej.</p>
<p><b>Ekspozycja u dzieci poniżej 6 roku życia</b></p> <p><b>(Ekspozycja u dzieci poniżej 6 roku życia)</b></p>	<p>Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywnego zastosowania ezetymibu u dzieci młodszych niż 6 lat.</p>

#### ***VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.***

Dla wszystkich leków opracowuje się charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji dotyczących stosowania leku, czynników ryzyka i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Udostępnia się skróconą wersję ChPL w niefachowym języku w postaci ulotki w opakowaniu leku/ulotki informacyjnej dla pacjenta. Aktywności wymienione w tym dokumencie znane są jako rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko.

W celu kontroli wszystkich wymienionych powyżej czynników ryzyka, firma Gedeon Richter Plc. planuje odpowiednie etykietowanie produktu leczniczego Coltowan, 10 mg, tabletki.

Treść charakterystyki produktu leczniczego i ulotki w opakowaniu leku dla Coltowan, 10 mg, tabletki, znajduje się w „Aneksie 2 – ChPL i ulotka w opakowaniu leku” tego dokumentu.

Coltowan, 10 mg, tabletki nie ma żadnych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

#### ***VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzanie do obrotu (o ile dotyczy)***

Firma Gedeon Richter Plc nie planuje badań po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzanie do obrotu dla produktu Coltowan, 10 mg, tabletki.

#### ***VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym***

Nie dotyczy, gdyż jest to pierwszy plan zarządzania ryzykiem (RMP) przygotowany przez Gedeon Richter Plc dla produktu leczniczego Coltowan, 10 mg, tabletki do procedury DCP DK/H/2444/001/DC.