

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetimibe Zentiva 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 79 mg laktosemonohydrat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, avlange tabletter med lengde på ca. 8 mm og bredde på ca. 4 mm, glatt på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi

Ezetimibe Zentiva, gitt sammen med en HMG-CoA reduktasehemmer (statin), er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi, som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene.

Ezetimibe Zentiva, som monoterapi er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres.

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Ezetimibe Zentiva er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1) hos pasienter med koronar hjertesykdom (KHS) og som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (AKS), når det gis i tillegg til pågående statinbehandling eller ved oppstart samtidig med et statin.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetimibe Zentiva er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese).

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

Ezetimibe Zentiva er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med homozygot familiær sitosterolemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandling med Ezetimibe Zentiva.

Dosering

Anbefalt dose er 1 Ezetimibe Zentiva 10 mg tablett daglig.

Når Ezetimibe Zentiva gis som tillegg til et statin, bør enten den angitte normale startdosen av det aktuelle statinet eller en allerede etablert høyere statindose videreføres. Under disse forholdene bør doseringsanbefalingene for det aktuelle statinet sjekkes.

Pasienter med KHS og tidligere AKS

For gradvis reduksjon av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med KHS og tidligere AKS-hendelser, kan Ezetimibe Zentiva 10 mg gis sammen med et statin med påvist kardiovaskulær nytteverdi.

Samtidig behandling med midler som øker utskillelsen av gallesyre

Dosering av Ezetimibe Zentiva bør gis enten ≥ 2 timer før eller ≥ 4 timer etter administrasjon av midler som øker utskillelsen av gallesyre.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Behandlingen må settes i gang under oppsyn av spesialist.

Barn og ungdommer ≥ 6 år: Sikkerhet og effekt av ezetimib hos barn i alderen 6 til 17 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Når Ezetimibe Zentiva gis samtidig med statin, følges doseringsanbefalingen for barn som angitt for statinet.

Barn < 6 år: Sikkerhet og effekt av ezetimib hos barn i alderen < 6 år er ikke fastslått. Det er ingen tilgjengelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 til 6). Behandling med Ezetimibe Zentiva anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child Pugh score 7 til 9) eller alvorlig (Child Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Gis oralt. Ezetimibe Zentiva kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Når Ezetimibe Zentiva skal gis sammen med et statin, bør preparatomtalen for det aktuelle legemidlet konsulteres.
- Behandling med Ezetimibe Zentiva sammen med et statin er kontraindisert under graviditet og amming.
- Ezetimibe Zentiva gitt sammen med et statin er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serumtransaminaser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når Ezetimibe Zentiva skal gis sammen med et statin, bør preparatomtalen for det aktuelle legemidlet konsulteres.

Leverenzzymer

I kontrollerte studier med samtidig behandling av pasienter med ezetimib og et statin, er det sett påfølgende økning i transaminaser ($\geq 3 \times$ øvre normalverdi [ULN]). Når Ezetimibe Zentiva gis samtidig med et statin, skal leverfunksjonsprøver tas ved oppstart av behandlingen og i henhold til anbefalingene for statinet (se pkt. 4.8).

I IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT-studien) ble 18 144 pasienter med KHS og tidligere AKS randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n = 9 067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9 077). I løpet av en oppfølgingsperiode på median 6,0 år var forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times$ ULN) 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.8).

I en kontrollert klinisk studie hvor over 9 000 pasienter med kronisk nyresykdom (KNS) ble randomisert til å få ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg daglig (n = 4 650) eller placebo (n = 4 620) (median oppfølging i 4,9 år), var forekomsten av påfølgende forhøyede verdier av transaminaser ($\geq 3 \times$ ULN) 0,7 % for ezetimib i kombinasjon med simvastatin og 0,6 % for placebo (se pkt. 4.8).

Skjelettmuskulatur

Etter markedsføring av ezetimib er tilfeller av myopati og rabdomyolyse rapportert. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med ezetimib. Likevel er rabdomyolyse rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller er bekreftet ved kreatinfosfokinase (CPK) nivå $> 10 \times$ ULN må pasienter som tar Ezetimibe Zentiva, eventuelt statiner og andre av disse midlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. Alle pasienter som starter behandling med Ezetimibe Zentiva bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om eventuell uforklarlig muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet (se pkt. 4.8).

I IMPROVE-IT-studien ble 18 144 pasienter med KHS og tidligere AKS randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n = 9 067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9 077). I løpet av en oppfølgingsperiode på median 6 år var forekomsten av myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin. Myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum $\geq 10 \times$ ULN eller 2 påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og $< 10 \times$ ULN. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for

ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum $\geq 10 \times$ ULN med påvist nyreskade, $\geq 5 \times$ ULN og $< 10 \times$ ULN i 2 påfølgende tilfeller med påvist nyreskade eller CK $\geq 10\,000$ IE/l uten påvist nyreskade (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie hvor over 9 000 pasienter med KNS ble randomisert til å få ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg daglig (n = 4 650) eller placebo (n = 4 620) (median oppfølging i 4,9 år), var forekomsten av myopati/rabdomyolyse 0,2 % for ezetimib i kombinasjon med simvastatin og 0,1 % for placebo (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Ezetimibe Zentiva anbefales derfor ikke til disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

I en 12 ukers placebokontrollert klinisk studie ble effekt og sikkerhet av ezetimib hos pasienter fra 6 til 10 år med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi undersøkt. Effekten av ezetimib ved behandlingstid > 12 uker ble ikke undersøkt i denne aldersgruppen (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)

Ezetimib har ikke blitt undersøkt hos pasienter under 6 år (se pkt. 4.2 og 4.8).

I en kontrollert klinisk studie hos unge gutter (Tanner stadium II eller høyere) og hos jenter minst 1 år etter menarche, ble effekt og sikkerhet av ezetimib gitt sammen med simvastatin hos pasienter fra 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) undersøkt.

I denne begrensede kontrollerte studien var det ingen påvist effekt på vekst eller pubertetsutvikling hos unge gutter eller jenter, eller effekt på lengden av menstruasjonssyklusen hos jenter. Effekt av ezetimib på vekst og pubertetsutvikling ved behandlingstid > 33 uker er imidlertid ikke undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med doser av simvastatin høyere enn 40 mg daglig har ikke blitt undersøkt hos pasienter fra 10 til 17 år.

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med simvastatin er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter < 10 år (se pkt. 4.2 og 4.8).

Langtidseffekt av behandling med ezetimib på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter under 17 år.

Fibrater

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke undersøkt.

Ved mistanke om kolelittiasis hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ciklosporin

Forsiktighet bør utvises når behandling med ezetimib startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin. Konsentrasjonen av ciklosporin bør overvåkes hos pasienter som bruker Ezetimibe Zentiva og ciklosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulanter

International Normalised Ratio (INR) bør overvåkes hensiktsmessig hvis Ezetimibe Zentiva gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. det er praktisk talt natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer cytokrom P450 (CYP) legemiddelmetaboliserende enzymer. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via CYP 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller av N-acetyltransferase.

I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til dapson, deksametofan, digoksin, orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administrasjon. Cimetidin gitt samtidig med ezetimib hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib.

Antacida

Samtidig administrasjon av antacida reduserte absorpsjonshastigheten for ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

Kolestyramin

Samtidig administrasjon av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med ca. 55 %. Den gradvise reduksjonen av low-density lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) på grunn av tillegg av ezetimib til kolestyramin kan derfor minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Fibrater

Hos pasienter som bruker fenofibrat og ezetimib, skal leger være oppmerksom på mulig risiko for kolelitiasis og galleblæresykdommer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ved mistanke om kolelitiasis hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes (se pkt. 4.8).

Samtidig administrasjon av fenofibrat eller gemfibrozil økte totalkonsentrasjonen av ezetimib (henholdsvis ca. 1,5 og 1,7 ganger).

Samtidig administrasjon av ezetimib og andre fibrater er ikke undersøkt.

Fibrater kan øke utskillelsen av kolesterol i gallen, og dette kan føre til kolelitiasis. I dyrestudier økte noen ganger ezetimib kolesterol i galle i galleblæren, men ikke hos alle arter.

(se pkt. 5.3). En risiko for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Statiner

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble sett når ezetimib ble gitt samtidig med atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin eller rosuvastatin.

Ciklosporin

I en studie med 8 nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkelt 10 mg dose ezetimib til en 3,4 ganger (fra 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe fra en annen studie (n = 17) som brukte ezetimib alene. I en annen studie ble det sett en 12 ganger høyere eksponering for total ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk flere legemidler, inklusive ciklosporin, sammenlignet med ezetimib gitt alene ved samtidige kontroller. I en "crossover"-studie over 2 perioder fikk 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % av AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Forsiktighet bør utvises når behandling med ezetimib startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin. Konsentrasjonen av ciklosporin bør overvåkes hos pasienter som bruker ezetimib og ciklosporin (se pkt. 4.4).

Antikoagulanter

I en studie med 12 friske voksne menn var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrasjon av ezetimib (10 mg én gang daglig). Etter markedsføring er det imidlertid rapportert om økt INR hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion, bør INR overvåkes hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ezetimibe Zentiva gitt sammen med et statin er kontraindisert ved graviditet og amming (se pkt. 4.3). Se preparatomtalen for det aktuelle statinet.

Graviditet

Ezetimibe Zentiva bør bare gis til gravide kvinner dersom det er absolutt påkrevet. Ingen kliniske data er tilgjengelig når det gjelder bruk av ezetimib under graviditet. Dyrestudier på bruk av ezetimib alene har ikke vist tegn på direkte eller indirekte skadelige effekter ved graviditet, på embryo-føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Ezetimibe Zentiva bør ikke brukes under amming. Studier hos rotter har vist at ezetimib skilles ut i morsmelk. Det er ukjent om ezetimib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data vedrørende effekt av ezetimib på human fertilitet. Ezetimib hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell (kliniske studier og erfaring etter markedsføring)

I kliniske studier med opptil 112 ukers varighet ble ezetimib 10 mg daglig gitt alene til 2 396 pasienter, eller sammen med et statin til 11 308 pasienter eller med fenofibrat til 185 pasienter. Bivirkningene var vanligvis milde og forbigående. Total forekomst av bivirkninger var på samme nivå for ezetimib som for placebo. Tilsvarende var andelen pasienter som avbrøt studien på grunn av bivirkninger, sammenlignbar for ezetimib og placebo.

Ezetimib gitt alene eller sammen med et statin

Følgende bivirkninger ble observert hos pasienter som ble behandlet med ezetimib (n = 2 396) og med større forekomst enn placebo (n = 1 159) eller hos pasienter som ble behandlet med ezetimib sammen med et statin (n = 11 308) og med større forekomst enn et statin gitt alene (n = 9 361). Bivirkninger etter markedsføring er basert på rapporter vedrørende ezetimib administrert alene eller med et statin. Bivirkninger observert i kliniske studier av ezetimib (som monoterapi eller samtidig administrert med statin) eller ezetimib rapportert fra bruk etter markedsføring, enten administrert alene eller sammen med statin, er oppført i tabell 1. Disse reaksjonene er presentert etter organsystemklasse og etter frekvens.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklasser Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	hypersensitivitet inkludert utslett, urtikaria, anafylaksi og angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	redusert appetitt
Psykiatriske lidelser	
Ikke kjent	depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	hodepine
Mindre vanlige	parestesi
Ikke kjent	svimmelhet

Karsykdommer	
Mindre vanlige	hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige	hoste
Ikke kjent	dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	abdominalsmerter, diaré, flatulens
Mindre vanlige	dyspepsi, gastroøsofageal reflukssykdom, kvalme, tørr munn, gastritt
Ikke kjent	pankreatitt, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	hepatitt, gallestenssykdom, betennelse i galleblæren
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	kløe, utslett, urtikaria
Ikke kjent	erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	myalgi
Mindre vanlige	artralgi, muskelkramper, nakkesmerter, ryggsmarter, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter
Ikke kjent	myopati/rabdomyolyse (se pkt. 4.4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	fatigue
Mindre vanlige	brystsmerter, smerter, asteni, perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige	økt ALAT og/eller ASAT
Mindre vanlige	økt CPK i blod, økt gammaglutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest

Ezetimib gitt sammen med fenofibrat

Gastrointestinale sykdommer: Abdominalsmerter (vanlige).

I en multisenter, dobbeltblind og placebokontrollert klinisk studie hos pasienter med kombinert hyperlipidemi ble 625 pasienter behandlet opptil 12 uker og 576 pasienter opptil ett år. I denne studien ble 172 pasienter ferdig med 12 ukers behandling med ezetimib og fenofibrat, og 230 pasienter behandlet med ezetimib og fenofibrat (inkludert 109 som brukte

ezetimib alene de 12 første ukene) fullførte ett år med behandling. Denne studien var ikke designet for å sammenligne grupper med sjeldne bivirkninger. Økning i forekomsten (95 % konfidensintervall) av klinisk betydningsfulle stigninger ($> 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) i serumtransaminaser var 4,5 % (1,9, 8,8) og 2,7 % (1,2, 5,4) for henholdsvis fenofibrat som monoterapi og ezetimib gitt sammen med fenofibrat justert for eksponering av behandlingen. Tilsvarende økning i forekomsten av kolecystektomi var 0,6 % (0,0, 3,1) og 1,7 % (0,6, 4,0) for henholdsvis fenofibrat som monoterapi og ezetimib gitt sammen med fenofibrat (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrik populasjon (i alderen 6 til 17 år)

I en studie med pediatriske pasienter (6 til 10 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi ($n = 138$), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) sett hos 1,1 % (1 pasient) av pasientene i ezetimibgruppen, sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Det var ingen økning i CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

I en separat studie med ungdommer (10 til 17 år) med HeFH ($n = 248$), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) sett hos 3 % (4 pasienter) av pasientene i ezetimib/simvastatin-gruppen, sammenlignet med 2 % (2 pasienter) i simvastatin monoterapi-gruppen. For økning i CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) var tallene henholdsvis 2 % (2 pasienter) og 0 %. Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

Disse studiene var ikke egnet til sammenligning av sjeldne bivirkninger.

Pasienter med KHS og tidligere AKS

I IMPROVE-IT-studien (se pkt. 5.1), som involverte 18 144 pasienter behandlet med enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg ($n = 9\,067$, hvorav 6 % ble opptitrert til ezetimib/simvastatin 10/80 mg) eller simvastatin 40 mg ($n = 9\,077$, hvorav 27 % ble opptitrert til simvastatin 80 mg), var sikkerhetsprofilen tilsvarende i løpet av en oppfølgingsperiode på median 6,0 år. Raten for behandlingsavbrudd som følge av bivirkninger var 10,6 % for pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin og 10,1 % for pasienter behandlet med simvastatin. Forekomsten av myopati var 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin, og myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum $\geq 10 \times \text{ULN}$ eller 2 påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og $< 10 \times \text{ULN}$. Forekomsten av rhabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rhabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum $\geq 10 \times \text{ULN}$ med påvist nyreskade, $\geq 5 \times \text{ULN}$ og $< 10 \times \text{ULN}$ i 2 påfølgende tilfeller med påvist nyreskade eller CK $\geq 10\,000 \text{ IE/l}$ uten påvist nyreskade. Forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times \text{ULN}$) var 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4). Bivirkninger relatert til galleblære ble rapportert hos henholdsvis 3,1 % vs. 3,5 % av pasientene allokert til ezetimib/simvastatin og simvastatin. Forekomsten av sykehusinnleggelser for kolecystektomi var 1,5 % i begge behandlingsgrupper. Kreft (definert som enhver ny malignitet) ble i løpet av studien diagnostisert med en forekomst på henholdsvis 9,4 % og 9,5 %.

Pasienter med KNS

I SHARP-studien ("the Study of Heart and Renal Protection") (se pkt. 5.1), som omfattet mer enn 9 000 pasienter behandlet med en fastdosekombinasjon med ezetimib 10 mg med simvastatin 20 mg daglig ($n = 4\,650$) eller placebo ($n = 4\,620$), var sikkerhetsprofilene sammenlignbare over en median oppfølgingsperiode på 4,9 år. I denne studien ble kun alvorlige bivirkninger og seponering på grunn av eventuelle bivirkninger registrert. Hyppighet av seponering på grunn av bivirkninger var sammenlignbar (10,4 % hos pasienter behandlet

med ezetimib i kombinasjon med simvastatin, 9,8 % hos pasienter behandlet med placebo. Forekomsten av myopati/rabdomyolyse var 0,2 % hos pasienter behandlet med ezetimib kombinert med simvastatin og 0,1 % hos pasienter behandlet med placebo. Påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($> 3 \times \text{ULN}$) forekom hos 0,7 % av pasientene som ble behandlet med ezetimib kombinert med simvastatin, sammenlignet med 0,6 % av pasientene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4). I denne studien var det ingen statistisk signifikante økninger i forekomsten av forhåndsspesifiserte bivirkninger, inkludert kreft (9,4 % for ezetimib kombinert med simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitt, kolecystektomi eller komplikasjoner av gallesten eller pankreatitt.

Laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske studier med monoterapi var insidensen av klinisk betydningsfulle stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) den samme for ezetimib (0,5 %) og placebo (0,3 %). I studier med kombinasjonsbehandling var insidensen 1,3 % for pasienter behandlet med ezetimib og et statin samtidig og 0,4 % for pasienter behandlet med et statin alene. Disse stigningene var vanligvis asymptomatiske, ikke forbundet med kolestase og gikk tilbake til baseline etter seponering av behandlingen eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble CPK $> 10 \times \text{ULN}$ rapportert hos 4 av 1 674 (0,2 %) pasienter som fikk ezetimib alene vs. 1 av 786 (0,1 %) pasienter som fikk placebo og hos 1 av 917 (0,1 %) pasienter som fikk ezetimib samtidig med et statin vs. 4 av 929 (0,4 %) pasienter som fikk et statin alene. Det var ikke flere med myopati og rabdomyolyse forbundet med ezetimib, sammenlignet med relevante kontrollgrupper (placebo eller statin alene) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble administrasjon av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske personer i opptil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i opptil 56 dager generelt godt tolerert. Hos dyr ble det ikke sett toksisitet etter enkle orale doser på 5 000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3 000 mg/kg hos hunder.

Noen få tilfeller av overdosering er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10A X09.

Virkningsmekanisme

Ezetimib tilhører en ny klasse lipidsenkende midler som selektivt hemmer absorpsjonen av kolesterol fra tarmen. Ezetimib er oralt aktiv og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallsyre (resiner), fibrater og plantestanoler). Det molekylære målet for ezetimib er steroltransportøren, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren, og sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2 ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet ezetimib absorpsjonen av kolesterol fra tarmen med 54 %, sammenlignet med placebo.

Farmakodynamiske effekter

En rekke prekliniske studier er utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn til hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [¹⁴C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallsyrer, progesteron, etinyløstradiol eller de fettløselige vitaminene A og D.

Epidemiologiske studier har vist at kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er direkte relatert til nivåene av totalkolesterol og LDL-kolesterol, og inverst relatert til nivåene av HDL-kolesterol.

Administrasjon av ezetimib sammen med et statin er effektivt for reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med KHS og tidligere AKS.

Klinisk sikkerhet og effekt

I kontrollerte kliniske studier førte ezetimib, enten som monoterapi eller gitt sammen med et statin, til signifikant reduksjon av forhøyet totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider (TG) samt økning av high-density lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) hos pasienter med hyperkolesterolemi.

Primær hyperkolesterolemi

I en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 8 uker ble 769 pasienter med hyperkolesterolemi som allerede ble behandlet med statin alene, men ikke hadde oppnådd behandlingsmålene for LDL-kolesterol i National Cholesterol Education Program (NECP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl] avhengig av utgangsverdiene), randomisert til å få enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillegg til sin pågående simvastatinbehandling.

Blant statinbehandlede pasienter som ikke hadde nådd målet for LDL-kolesterol ved studiestart (ca. 82 %), ble målet for LDL-kolesterol ved studieslutt oppnådd av signifikant flere pasienter randomisert til ezetimib sammenlignet med pasienter randomisert til placebo (henholdsvis 72 % og 19 %). Tilsvarende LDL-kolesterolreduksjoner var signifikant forskjellige (henholdsvis 25 % for ezetimib og 4 % for placebo). I tillegg ble totalkolesterol, Apo B og TG signifikant redusert og HDL-kolesterol økt når ezetimib ble gitt som tillegg til pågående statinbehandling, sammenlignet med placebo. Ezetimib eller placebo i tillegg til statinbehandling reduserte median C-reaktivt protein med henholdsvis 10 % eller 0 % fra baseline.

I 2 dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte, 12 ukers studier med 1 719 pasienter med primær hyperkolesterolemi, førte ezetimib 10 mg til en signifikant reduksjon i totalkolesterol (13 %), LDL-kolesterol (19 %), Apo B (14 %) og TG (8 %) og økning i HDL-kolesterol (3 %), sammenlignet med placebo. I tillegg hadde ezetimib ingen effekt på plasmakonsentrasjonene av de fettløselige vitaminene A, D og E, ingen effekt på protrombintid, og i likhet med andre lipidsenkende midler, påvirket ezetimib ikke adrenokortikal produksjon av steroidhormoner.

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (ENHANCE), ble 720 pasienter med HeFH randomisert til å ta ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg (n = 357) eller simvastatin 80 mg (n = 363) i 2 år. Det primære målet for studien var å undersøke effekten av kombinasjonsbehandling med ezetimib/simvastatin på halsarteriens intima-media tykkelse (IMT), sammenlignet med simvastatin som monoterapi. Det er enda ikke vist at surrogatmarkøren påvirker kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Det primære endepunktet, endring i gjennomsnittlig IMT for alle 6 segmentene i halspulsåren, avvek ikke signifikant ($p = 0,29$) mellom de 2 behandlingsgrupper målt i B-modus ultralyd. Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg alene økte IMT med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058 mm i de 2 årene studien varte (gjennomsnittlig halspulsåre IMT var ved baseline henholdsvis 0,68 mm og 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg reduserte LDL-C, total-C, Apo B og TG signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning for HDL-C var lik for de 2 behandlings-gruppene. Bivirkninger rapportert for ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil.

Pediatrisk populasjon

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie ble 138 pasienter (59 gutter og 79 jenter) i alderen 6 til 10 år (gjennomsnittsalder 8,3 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi med baseline LDL-kolesterolnivå mellom 3,74 og 9,92 mmol/l randomisert til enten 10 mg ezetimib eller placebo i 12 uker.

Etter 12 uker reduserte ezetimib signifikant totalkolesterol (-21 % vs. 0 %), LDL-kolesterol (-28 % vs. -1 %), Apo B (-22 % vs. -1 %) og ikke-HDL-kolesterol (-26 % vs. 0 %), sammenlignet med placebo. Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbar for TG og HDL-kolesterol (henholdsvis -6 % vs. +8 % og +2 % vs. +1 %).

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie ble 142 gutter (Tanner stadium II og høyere) og 106 jenter etter menarche i alderen 10-17 år (gjennomsnittlig alder 14,2 år) med HeFH med baseline LDL-kolesterolnivåer mellom 4,1 og 10,4 mmol/l randomisert til enten 10 mg ezetimib gitt sammen med simvastatin (10, 20 eller 40 mg) eller bare simvastatin (10, 20 eller 40 mg) i 6 uker, ezetimib gitt sammen med 40 mg simvastatin eller bare 40 mg simvastatin i de påfølgende 27 ukene og åpen studie med ezetimib gitt sammen med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i de påfølgende 20 ukene.

Ezetimib gitt sammen med simvastatin (alle doser) viste en signifikant reduksjon av totalkolesterol (38 % vs. 26 %), LDL-kolesterol (49 % vs. 34 %), Apo B (39 % vs. 27 %) og non-HDL-kolesterol (47 % vs. 33 %) etter 6 uker sammenlignet med simvastatin gitt alene (alle doser). Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbar for TG og HDL-kolesterol (henholdsvis -17 % vs. -12 % og +7 % vs. +6 %). I uke 33 var resultatene i overensstemmelse med resultatene fra uke 6, og signifikant flere pasienter som fikk ezetimib og 40 mg simvastatin (62 %) oppnådde NCEP American Academy of Pediatrics (AAP) sitt

ideal mål ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) for LDL-kolesterol sammenlignet med de pasientene som fikk simvastatin 40 mg (25%). I uke 53, på slutten av den åpne forlengelsen av studien, var effektene på lipidparametrene opprettholdt.

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med doser av simvastatin høyere enn 40 mg daglig har ikke blitt undersøkt hos pasienter fra 10 til 17 år. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med simvastatin er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter < 10 år.

Langtidseffekt av behandling med ezetimib på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter under 17 år.

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT-studien) var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie med $18\,144$ pasienter inkludert innen 10 dager etter sykehusinnleggelse for AKS, enten akutt hjerteinfarkt (MI) eller ustabil angina (UA). Pasientene hadde LDL-kolesterol ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) ved første tidspunkt for symptomer på AKS uten tidligere bruk av lipidsenkende behandling eller ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) ved tidligere bruk av lipidsenkende behandling. Alle pasientene ble randomisert i forholdet $1:1$ til å få ezetimib/simvastatin $10/40$ mg ($n = 9\,067$) eller simvastatin 40 mg ($n = 9\,077$) med en oppfølgingsperiode på median 6 år.

Pasientene hadde gjennomsnittsalder $63,6$ år, 76% var menn, 84% var hvite og 27% var diabetikere. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol på tidspunkt for den studiekvalifiserende hendelsen var 80 mg/dl ($2,1$ mmol/l) for pasienter som allerede brukte lipidsenkende behandling ($n = 6390$) og 101 mg/dl ($2,6$ mmol/l) for pasienter som ikke fra tidligere brukte lipidsenkende behandling ($n = 11\,594$). Før sykehusinnleggelse for den kvalifiserende AKS-hendelsen, ble 34% av pasientene behandlet med statin. Etter 1 år var gjennomsnittlig LDL-kolesterol for pasienter som fremdeles ble behandlet $53,2$ mg/dl ($1,4$ mmol/l) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og $69,9$ mg/dl ($1,8$ mmol/l) i gruppen som fikk simvastatin monoterapi. Lipidverdier ble generelt samlet inn for pasienter som fortsatt sto på studiemedisin.

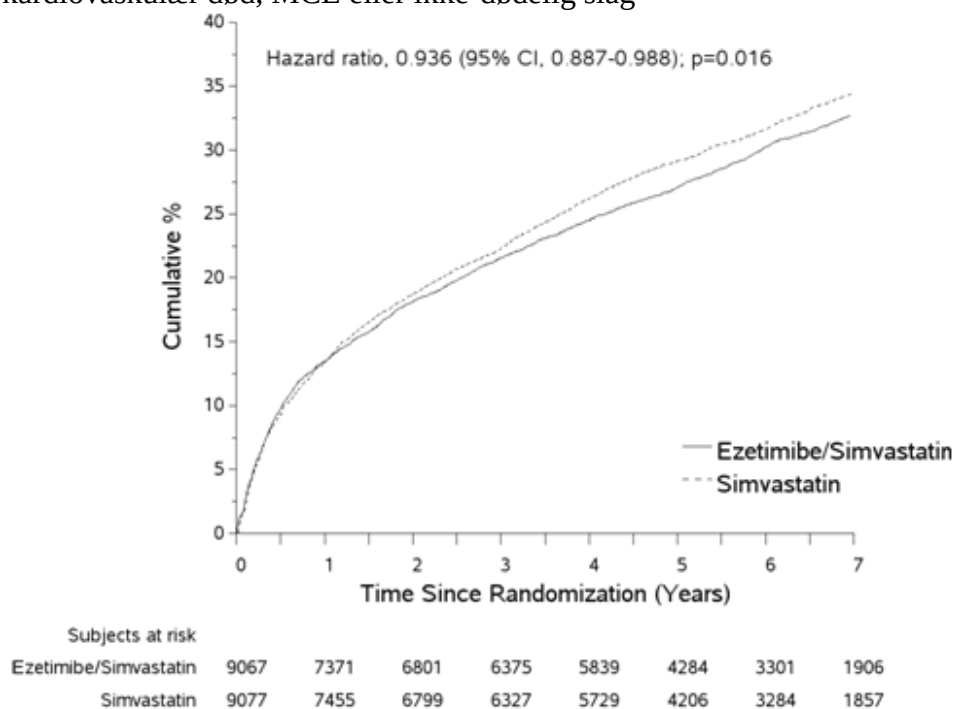
Det primære endepunktet var en sammensetning av kardiovaskulær død, alvorlige koronare hendelser (major coronary events, MCE, definert som ikke-dødelig MI, dokumentert UA som krevde sykehusinnleggelse eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre som inntraff minst 30 dager etter tildeling av randomisert behandling) og ikke-dødelig slag. Studien viste at behandling med ezetimib i tillegg til simvastatin ga økt nytteverdi ved å redusere det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, MCE og ikke-dødelig slag, sammenlignet med bruk av simvastatin alene (relativ risikoreduksjon $6,4\%$, $p = 0,016$). Det primære endepunktet inntraff hos $2\,572$ av $9\,067$ pasienter (7 -årig Kaplan-Meier [KM]-rate $32,72\%$) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og $2\,742$ av $9\,077$ pasienter (7 -årig KM-rate $34,67\%$) i gruppen som fikk simvastatin alene (se figur 1 og tabell 2). Denne økte nytteverdien er forventet å være tilsvarende ved samtidig bruk av andre statiner som er vist å være effektive til risikoreduksjon av kardiovaskulære hendelser. Total dødelighet var uendret i denne høyrisikogruppen (se tabell 2).

Resultatene viste en generell nytteverdi for alle typer slag, men det var imidlertid en liten, ikke-signifikant økning i hjerneblødning i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen som fikk simvastatin alene (se tabell 2). Risiko for

hjerneblødning ved samtidig administrasjon av ezetimib og høypotente statiner er ikke undersøkt i langtidsstudier.

Behandlingseffekten av ezetimib/simvastatin var generelt i overensstemmelse med de samlede resultatene på tvers av mange undergrupper, inkludert kjønn, alder, rase, sykehistorie med diabetes mellitus, lipidnivåer ved baseline, tidligere statinbehandling, tidligere slag og hypertensjon.

Figur 1: Effekt av ezetimib/simvastatin på det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, MCE eller ikke-dødelig slag



Tabell 2

MCE sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i IMPROVE-IT

Resultat	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9 077)		Risikoratio (95 % KI)	p-verdi
	n	K-M (%) ^c	n	K-M (%) ^c		
Primært sammensatt effektendepunkt:						
CV død, MCE og ikke-dødelig slag	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundære sammensatte effektendepunkter						
CHD-død, ikke-dødelig MI, akutt koronar revaskularisering etter 30 dager	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, ikke-dødelig slag, død	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035

(alle årsaker)						
CV-død, ikke-dødelig MI, UA som krevde sykehusinnleggelse, uspesifisert revaskularisering, ikke-dødelig slag	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Komponenter av det primære sammensatte endepunktet og utvalgte effektendepunkter (til enhver tid først forekommende spesifiserte hendelse)						
Kardiovaskulær død	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
MCE						
Ikke-dødelig MI	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
UA som krevde sykehusinnleggelse	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering etter 30 dager	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ikke-dødelig slag	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Alle typer MI (dødelige og ikke-dødelige)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Alle typer slag (dødelige og ikke-dødelige)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ikke-hemoragisk slag ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hjerneblødning	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Død uavhengig av årsak	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 % ble opptitrert til ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^b 27 % ble opptitrert til simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meier-estimat etter 7 år.

^d inkluderer iskemisk slag eller slag av ubestemt type.

Forebygging av større vaskulære hendelser (MVE) ved KNS

The Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinasjonal, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind studie utført på 9 438 pasienter med KNS hvor en tredjedel av disse var i dialyse ved baseline. Totalt ble 4 650 pasienter allokeret til en fastdosekombinasjon med ezetimib 10 mg og simvastatin 20 mg og 4 620 til placebo, med

median oppfølging i 4,9 år. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 62 år, hvor 63 % var menn, 72 % var kaukasiske, 23 % diabetikere, og hvor de som ikke var i dialyse hadde en gjennomsnittlig estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 26,5 ml/min/ 1,73 m². Det var ingen inklusjonskriterier for lipider. Gjennomsnittlig LDL-C ved baseline var 108 mg/dl. Etter 1 år, inkludert pasienter som ikke lenger tok studiemedisin, ble LDL-C redusert med 26 % i forhold til placebo med simvastatin 20 mg alene og 38 % med ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg.

SHARP-protokollens spesifiserte primære sammenligning var en intention-to-treat-analyse av MVE (definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI) eller hjerterelatert død, slag eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre) bare hos de pasientene som i starten ble randomisert til ezetimib i kombinasjon med simvastatin (n = 4 193) eller placebo (n = 4 191). Sekundære analyser inkluderte den samme sammensetningen analysert for hele kohorten randomisert (ved studie baseline eller etter ett år) til ezetimib i kombinasjon med simvastatin (n = 4 650) eller placebo (n = 4 620) i tillegg til analyser av komponentene av denne sammensetningen.

Analysen av det primære endepunktet viste at ezetimib i kombinasjon med simvastatin signifikant reduserte risikoen av MVE (749 pasienter med hendelser i placebogruppen mot 639 i gruppen med ezetimib i kombinasjon med simvastatin) med en relativ risikoreduksjon på 16 % (p = 0,001).

Allikevel tillot ikke studiedesignet et separat effektbidrag av enkeltkomponenten ezetimib på den signifikante risikoreduksjonen av MVE hos pasienter med KNS.

De individuelle komponentene av MVE hos alle randomiserte pasienter er presentert i tabell 2. Ezetimib i kombinasjon med simvastatin reduserte signifikant risikoen for slag og uspesifisert revaskularisering med ikke-signifikant, numerisk forskjell i favør av ezetimib i kombinasjon med simvastatin for ikke-dødelig MI og hjerterelatert død.

Tabell 3

MVE sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i SHARP^a

Resultat	Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg (n = 4 650)	Placebo (n = 4 620)	Risikoratio (95 % KI)	P-verdi
MVE	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77, 0,94)	0,001
Ikke-dødelig MI	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66, 1,05)	0,12
Hjerterelatert død	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78, 1,10)	0,38
Alle typer slag	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66, 0,99)	0,038
Ikke-hemoragisk slag	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60, 0,94)	0,011
Hjerneblødning	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78, 1,86)	0,40
Uspesifisert revaskularisering	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68, 0,93)	0,004
Alvorlige aterosklerotiske hendelser (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74, 0,94)	0,002

- ^a Intention-to-treat-analyse av alle SHARP-pasienter randomisert til ezetimib i kombinasjon med simvastatin eller placebo enten ved baseline eller etter ett år
- ^b MAE; definert som sammensetningen av ikke-dødelig MI, koronar død, ikke-hemoragisk slag eller uspesifisert revaskularisering

Den absolutte reduksjonen i LDL-kolesterol som ble oppnådd med ezetimib i kombinasjon med simvastatin var lavere blant pasienter med lavere baseline LDL-C (< 2,5 mmol/l) og pasienter i dialyse ved baseline enn andre pasienter, og tilsvarende var risikoreduksjonen i disse 2 gruppene svekket.

HoFH

En dobbeltblind, randomisert, 12 ukers studie inkluderte 50 pasienter med en klinisk og/eller genotypisk diagnose på HoFH, som allerede fikk atorvastatin eller simvastatin (40 mg), med eller uten samtidig LDL-aferease. Ezetimib gitt sammen med atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) ga en signifikant reduksjon av LDL-kolesterol på 15 %, sammenlignet med å øke dosen av simvastatin eller atorvastatin monoterapi fra 40 til 80 mg.

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

I en dobbeltblind, placebokontrollert 8-ukers studie ble 37 pasienter med homozygot sitosterolemi randomisert til å få ezetimib 10 mg (n = 30) eller placebo (n = 7). Noen pasienter fikk andre behandlinger (f.eks. statiner, resiner). Ezetimib reduserte signifikant de 2 viktigste plantesterolene, sitosterol og kampesterol, med henholdsvis 21 % og 24 % fra baseline. Effektene av redusert sitosterol på morbiditet og mortalitet i denne populasjonen er ikke kjent.

Aortastenose (AS)

Studien "Simvastatin og ezetimib ved behandling av aortastenose (SEAS)" var en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert studie med median varighet på 4,4 år gjennomført hos 1873 pasienter med asymptomatisk AS, dokumentert med Doppler-måling av peak flow hastighet i område 2,5 til 4,0 m/s i aorta. Bare pasienter man antok ikke trengte statinbehandling for å redusere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdomsrisiko ble inkludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til placebo eller kombinasjonen ezetimib 10 mg og simvastatin 40 mg daglig.

Det primære endepunktet var sammensatt av MCE som kardiovaskulær død, utskifting av aortaventiler (AVR), kongestiv hjertesvikt (CHF) på grunn av utvikling av AS, ikke-dødelig MI, koronararterie bypass operasjon (CABG), perkutan koronar intervensjon (PCI), sykehusinnleggelse på grunn av UA og ikke-hemoragisk slag. De viktigste sekundære endepunktene var sammensatt av undergrupper av hendelseskategoriene for det primære endepunktet.

Sammenlignet med placebo reduserte ikke ezetimib/simvastatin 10/40 mg risikoen for MCE signifikant. Det primære resultatet forekom hos 333 pasienter (35,3 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og hos 355 pasienter (38,2 %) i gruppen som fikk placebo (risikoratio i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin, 0,96; 95 % KI; 0,83, 1,12; p = 0,59). Utskifting av AVR ble utført hos 267 pasienter (28,3 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og hos 278 pasienter (29,9 %) i gruppen som fikk placebo (risikoratio 1,00; 95 % KI; 0,84, 1,18; p = 0,97). Færre pasienter hadde iskemisk kardiovaskulære hendelser i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin (n = 148) enn i gruppen som fikk placebo (n = 187) (risikoratio 0,78 %;

95 % KI; 0,63, 0,97; $p = 0,02$). Dette skyldes hovedsakelig mindre antall pasienter som gjennomgikk koronararterie bypassoperasjon.

Kreft forekom oftere i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin (105 vs. 70, $p = 0,01$). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er usikker fordi det ikke var forskjell i antall totale pasienter med ethvert tilfelle av kreft (438 i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin vs. 439 i gruppen som fikk placebo) i den større SHARP-studien. I tillegg var det totale antallet pasienter med enhver ny malignitet (853 i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin vs. 863 i gruppen som fikk simvastatin) ikke signifikant forskjellig i IMPROVE-IT-studien, og dermed kunne ikke funnene i SEAS-studien verifiseres verken av SHARP eller IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) kommer innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes siden forbindelsen er praktisk talt uløselig i vandige media egnet for injeksjon.

Samtidig administrasjon av mat (fettrik eller fettfri kost) hadde ingen effekt på den orale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som ezetimib 10 mg tabletter. Ezetimib kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (en fase I-reaksjon) er observert i alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderivate forbindelsene påvist i plasma og utgjør henholdsvis omtrent 10 til 20 % og 80 til 90 % av det totale legemidlet i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er omtrent 22 timer.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av [^{14}C]-ezetimib (20 mg) til mennesker utgjorde total ezetimib omtrent 93 % av total radioaktivitet i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenvunnet i henholdsvis fæces og urin over en 10 dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporbare nivåer av radioaktivitet i plasma.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for ezetimib er lik for barn ≥ 6 år og voksne. Farmakokinetiske data hos barn < 6 år er ikke tilgjengelig. Klinisk erfaring hos barn og ungdom inkluderer pasienter med HoFH, HeFH eller sitosterolemi.

Eldre

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er omtrent 2 ganger høyere hos eldre (≥ 65 år) enn hos yngre (18 til 45 år). LDL-kolesterol-reduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og unge personer behandlet med ezetimib. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt 10 mg dose med ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,7 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 eller 6), sammenlignet med friske personer. I en 14 dagers studie med gjentatt dosering (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 til 9), økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet, med friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig (Child Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon anbefales ikke ezetimib til disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkelt 10 mg dose med ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n = 8$; gjennomsnittlig $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,5 ganger, sammenlignet med friske individer ($n = 9$). Dette resultatet anses ikke å ha klinisk betydning. Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ytterligere en pasient i denne studien (postrenal transplantasjon og flere forskjellige legemidler, inklusive ciklosporin) hadde en 12 ganger økning i eksponering for total ezetimib.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er noe høyere (omtrent 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom kvinner og menn behandlet med ezetimib. Ingen dosejustering er derfor nødvendig med hensyntil kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier på kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i 4 uker med ezetimib ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/dag}$), økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ett års studie hos hunder med doser opp til 300 mg/kg/dag , ikke sett noen økning i insidens av kolelitiasis eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

I studier hvor ezetimib og statiner ble gitt samtidig, var de toksiske effektene som ble sett i hovedsak de som typisk observeres i sammenheng med statiner. Noen av de toksiske effektene var mer uttalt enn det som er sett ved behandling med statiner alene. Dette skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Ingen slike interaksjoner forekom i de kliniske studiene. Myopati forekom hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn human terapeutisk dose (omtrent $20 \times$ AUC-nivået for statiner og 500 til $2000 \times$ AUC-nivået for de aktive metabolittene).

I en serie med *in vivo*- og *in vitro*-tester viste ezetimib, gitt alene eller sammen med statiner, ikke gentoksisk potensial. Langtids karsinogenforsøk med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter og er heller ikke vist å være teratogent hos rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1 000 mg/kg/dag. Samtidig administrasjon med ezetimib og statiner var ikke teratogent hos rotter. Hos drektige kaniner ble det sett et lavt antall skjelettdeformiteter (sammenvokste torakale og kaudale virvler, redusert antall kaudale virvler). Administrasjon av ezetimib sammen med lovastatin resulterte i embryoletale effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Natriumlaurylsulfat
Povidon K-30 (E1201)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen ved høyst 30 °C for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Aclar/PVC-folie/-Alufolie eller PVC/PVDC Alufolie eller PVC/PE/PVDC Alufolie blister. Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

20-13367

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. august 2020

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

17.09.2021