

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetimibe Accord 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 83 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til gråhvite, kapselformede, udrasjerte tabletter med flat overflate og skråkant, merket "10" på én side og ingenting på den andre.

Lengde: 8,2 mm

Bredde: 4,1 mm

Tykkelse: 2,6 mm

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi

Ezetimibe Accord 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 tilstrekkelig kontrollert med et statin alene.

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

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Ezetimibe Accord er indisert for å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1) hos pasienter med hjerte-karsykdom (HKS) en anamnese med akutt koronarsyndrom (AKS) som tillegg til pågående statinbehandling eller initiert samtidig med et statin.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetimibe Accord gitt sammen med et statin, er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese).

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienten bør stå på et egnet lipidsenkende kosthold, og bør fortsette med dette kostholdet under behandling med Ezetimibe Accord.

Administrasjonsveien er oral. Den anbefalte dosen er én Ezetimibe Accord daglig. Ezetimibe Accord kan administreres når som helst på dagen, med eller uten mat.

Når Ezetimibe Accord gis som tillegg til et statin, skal enten den indiserte normale initialdosen av det bestemte statinet eller den allerede etablerte høyere statindosen fortsettes. I denne situasjonen bør doseringsanvisningene for det aktuelle statinet sjekkes.

Bruk hos pasienter med hjerte-karsykdom og anamnese med AKS-hendelser

For inkrementell reduksjon av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med hjerte-karsykdom og AKS-hendelseshistorikk, kan Ezetimib Accord 10 mg administreres sammen med et statin med påvist kardiovaskulære fordeler.

Samtidig administrasjon med gallesyrebindere.

Ezetimibe Accord bør gis enten ≥ 2 timer før eller ≥ 4 timer etter administrasjon av en gallesyrebinder.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Behandling må initieres under tilsyn av en spesialist.

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

Når Ezetimibe Accord gis samtidig med et statin, følges doseringsanvisningen for barn som angitt for statinet.

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-score 5 til 6). Behandling med Ezetimibe Accord er ikke anbefalt 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.).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Når ezetimib gis sammen med et statin, bør preparatomtalen for det aktuelle legemidlet konsulteres.

Behandling med ezetimib gitt sammen med et statin er kontraindisert under graviditet og amming.

Ezetimib gitt sammen med et statin er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serumtransaminaser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når ezetimib gis sammen med et statin, henvises det til preparatomtalen for det aktuelle legemidlet.

Leverenzymmer

I kontrollerte studier med samtidig behandling av pasienter med ezetimib og et statin, er det sett påfølgende økning i transaminaser (≥ 3 X den øvre normalgrensen [ULN]). Når ezetimib gis samtidig med et statin, bør leverfunksjonstester utføres ved initiering av behandlingen og i samsvar med anbefalingene for statinet (se pkt. 4.8).

I studien IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), ble 18.144 pasienter med hjerte-karsykdom og AKS hendelseshistorikk randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n=9067) eller simvastatin 40 mg daglig (n=9077). Under en median oppfølging på 6,0 år, var forekomsten av påfølgende økning av transaminaser (≥ 3 X ULN) 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin. (Se pkt. 4.8).

I en kontrollert klinisk studie der over 9000 pasienter med kronisk nyresykdom ble randomisert for å motta ezetimib 10 mg kombinert med simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620) (median oppfølgingsperiode 4,9 år), var insidensen av påfølgende transaminaseøkninger (>3 X ULN) 0,7 % for ezetimib kombinert med simvastatin og 0,6 % for placebo (se pkt. 4.8).

Skjelettmuskulatur

Etter markedsføring av ezetimib er det rapportert tilfeller av myopati og rabdomyolyse. De fleste pasienter som utviklet rabdomyolyse, tok et statin samtidig med ezetimib. Rabdomyolyse er rapportert svært sjelden med ezetimib som monoterapi og svært sjelden når ezetimib er tatt i tillegg til andre legemidler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. Hvis myopati mistenkes basert på muskelsymptomer eller bekreftes av kreatinfosfokinase-nivå (CPK-nivå) >10 ganger ULN, må pasienter som tar ezetimib, statiner og andre av disse legemidlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. Alle pasienter som starter behandling med ezetimib, bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet (se pkt. 4.8).

I IMPROVE-IT-studien ble 18.144 pasienter with hjerte-karsykdom og AKS hendelseshistorikk randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n=9067) eller simvastatin 40 mg daglig (n=9077). Under en median oppfølgingstid på 6,0 år, var insidensen av myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin, der myopati ble definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med et serum CK ≥ 10 ganger øvre normalverdi (ULN) eller to påfølgende observasjoner av CK ≥ 5 og <10 ganger øvre normalverdi (ULN). Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin, der rabdomyolyse ble definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med et serum CK ≥ 10 ganger øvre referanseverdi med tegn på nyreskade, ≥ 5 ganger ULN og <10 ganger ULN ved to påfølgende anledninger med tegn på nyreskade eller CK $\geq 10,000$ IU/L uten tegn på nyreskade. (Se pkt. 4.8).

I en klinisk studie der over 9000 pasienter med kronisk nyresykdom ble randomisert for å motta ezetimib 10 mg kombinert med simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620) (median oppfølging 4,9 år), var insidensen av myopati/rabdomyolyse 0,2 % for ezetimib kombinert med simvastatin og 0,1% for placebo (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av ezetimib hos pasienter i alderen 6 til 10 år med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi har blitt evaluert i en 12-ukers placebo-kontrollert klinisk studie. Effekt av ezetimib for behandlingsperioder > 12 uker er ikke undersøkt i denne aldersgruppen (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

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

Effekt og sikkerhet av ezetimib gitt sammen med simvastatin hos pasienter i alderen 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, er evaluert i en kontrollert klinisk studie av unge gutter (Tanner-stadium II eller over) og av jenter minst ett år etter første menstruasjon.

I denne begrensede kontrollerte studien var det som regel ingen påviselig effekt på vekst eller seksuell modning hos de unge guttene eller jentene, eller effekt på menstrusjonssyklusens varighet hos jenter. Effekt av ezetimib på vekst og seksuell modning ved behandlingstid > 33 uker er ikke undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med doser av simvastatin over 40 mg daglig, er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter i alderen 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 for å redusere morbiditet og mortalitet hos voksne er ikke undersøkt hos pasienter under 17 år.

Fibrater

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

Hvis kolelitiase mistenkes hos en pasient som får ezetimib og fenofibrat, er galleblæreundersøkelser indisert, og denne behandlingen skal seponeres (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 får ezetimib og ciklosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulantia

Internasjonal Normalisert Ratio (INR) bør overvåkes hensiktsmessig hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion (se pkt. 4.5).

Hjelpestoff

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsopsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Ezetimibe Accord inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I prekliniske studier er det påvist at ezetimib ikke induserer cytokrom P450-legemiddelmetaboliserende enzymer. Ingen klinisk signifikant farmakokinetiske interaksjoner er observert mellom ezetimib og legemidler påvist å være metabolisert av cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller N-acetyltransferase.

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

Antacida

Samtidig administrering av antacida reduserte absorpsjonshastigheten for ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den reduserte absorpsjonshastigheten anses ikke å være klinisk signifikant.

Kolestyramin

Samtidig administrering av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av totalt ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med ca. 55 %. Den økte reduksjonen av lipoproteinkolesterol med lav tetthet (LDL-kolesterol) grunnet tilsetning 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 klar over den mulige risikoen for kolelitiase og galleblæresykdom (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis kolelitiase mistenkes hos en pasient som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes (se pkt. 4.8).

Ved samtidig bruk av fenofibrat eller gemfibrozil økte totalkonsentrasjonen av ezetimib moderat (henholdsvis ca. 1,5 og 1,7 ganger).

Bruk av ezetimib sammen med andre fibrater er ikke undersøkt.

Fibrater kan øke utskillelsen av kolesterol i gallen, hvilket kan føre til gallestein. I dyrestudier økte ezetimib av og til kolesterolnivået i gallen, men ikke hos alle arter (se pkt. 5.3). Risiko forbundet med gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Statiner

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble observert når ezetimib ble administrert sammen med atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin eller rosuvastatin.

Ciklosporin

I en studie med åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance på >50 ml/min på en stabil dose med ciklosporin, førte en 10 mg enkeltdose med ezetimib til en 3,4 ganger (fra 2,3 til 7,9 ganger) økning av gjennomsnittlig AUC for totalt ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollpopulasjon fra en annen studie (n=17) som kun fikk ezetimib. I en annen studie ble det sett 12 ganger høyere eksponering for ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som fikk ciklosporin og flere andre legemidler, sammenlignet med parallelle kontroller hvor ezetimib ble brukt alene. I en «crossover»-studie over to perioder fikk tolv friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning av AUC for ciklosporin på 15% (fra en 10 % reduksjon til en 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig

ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Forsiktighet bør utvises ved oppstart av ezetimib når ciklosporin brukes. Konsentrasjonen av ciklosporin bør overvåkes hos pasienter som bruker ezetimib og ciklosporin (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia

I en studie med tolv friske, voksne menn var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrering av ezetimib (10 mg én gang daglig). Etter markedsføring er det likevel rapportert om økt Internasjonal Normalisert Ratio (INR) hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin, en annen kumarinantikoagulant, eller fluindion, skal internasjonal normalisert ratio (INR) overvåkes tilsvarende (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet

Ezetimib skal kun gis til gravide kvinner hvis det anses som helt nødvendig. Det er ingen kliniske data på bruk av ezetimib ved graviditet. Dyrestudier på bruk av ezetimib i monoterapi indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se punkt 5.3).

Amming

Ezetimib skal ikke brukes ved amming. Studier på rotter har vist at ezetimib blir skilt ut i morsmelk. Det er ukjent om ezetimib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på effektene av ezetimab på human fertilitet. Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten til hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner skal det tas i betraktning at svimmelhet er rapportert.

4.8 Bivirkninger

Tabell med bivirkninger (kliniske studier og erfaring etter markedsføring)

I kliniske studier med opptil 112 ukers varighet ble ezetimibe 10 mg gitt daglig som monoterapi til 2396 pasienter, sammen med et statin til 11 308 pasienter eller med fenofibrat til 185 pasienter. Bivirkningene var som regel milde og forbigående. Total forekomst av bivirkninger var på samme nivå for ezetimib og placebo. Likeledes var seponeringsraten grunnet bivirkninger sammenlignbar mellom ezetimib og placebo.

Ezetimib gitt alene eller sammen med et statin:

Følgende bivirkninger ble observert hos pasienter behandlet med ezetimib (N=2396) og med høyere insidens enn placebo (N=1159) eller hos pasienter behandlet med ezetimib gitt sammen med et statin (N=11 308) og med høyere insidens enn statin gitt alene (N=9361). Bivirkninger etter markedsføring er basert på rapporter vedrørende ezetimib gitt alene eller

sammen med et statin. Bivirkninger observert i kliniske studier med Ezetimibe Accord (som monoterapi eller gitt sammen med et statin) eller rapportert fra bruk av Ezetimibe Accord etter markedsføring, enten alene eller gitt sammen med et statin, er oppgitt i tabell 1. Bivirkningene er presentert etter organklasser og frekvens.

Frekvenser 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 utifra tilgjengelige data).

Tabell 1
Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning
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	abdominalmerter, 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 CK i blod, økt gammaglutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest

Ezetimib gitt sammen med fenofibrat:

Gastrointestinale sykdommer: magesmerter (vanlige)

I en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk studie hos pasienter med blandet hyperlipedemi, ble 625 pasienter behandlet i opptil 12 uker og 576 pasienter i opptil 1 år. I denne studien fullførte 172 pasienter behandlet med ezetimib og fenofibrat 12 ukers behandling, og 230 pasienter behandlet med ezetimib og fenofibrat (inkludert 109 som fikk ezetimib som monoterapi i de første 12 ukene) fullførte 1 års behandling. Denne studien ble ikke utformet for å sammenligne behandlingsgrupper for sjeldne bivirkninger. Insidensrater (95 % konfidensintervall) for klinisk viktige økninger ($>3 \times \text{ULN}$, etterfølgende) i serumtransaminaser var 4,5 % (1,9, 8,8) og 27 % (1,2, 5,4) for henholdsvis fenofibrat som monoterapi og ezetimib gitt sammen med fenofibrat, justert for behandlingseksponering. Tilsvarende insidensrater for kolecystektomi var 0,6 % (0,0, 3,1) og 1,7 % (0,6, 4,0) for henholdsvis fenofibrat som monoterapi og ezetimib administrert sammen med fenofibrat (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrisk populasjon

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 ($\geq 3 \times$ øvre normalverdi (ULN), etterfølgende) sett hos 1,1 % (1 pasient) av ezetimibpasientene sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Det forekom ingen økninger av CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Ingen tilfeller med myopati ble rapportert.

I en separat studie med ungdommer (10 til 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi ($n = 248$), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times$ øvre normalverdi (ULN), etterfølgende) observert hos 3 % (4 pasienter) av pasientene i gruppen med ezetimib/simvastatin sammenlignet med 2 % (2 pasienter) i gruppen med simvastatin som monoterapi. Disse tallene var henholdsvis 2 % (2 pasienter) og 0 % for økning av CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

Disse studiene var ikke egnet for sammenligning av sjeldne bivirkninger.

Pasienter med hjerte-karsykdom og AKS-hendelseshistorikk

I IMPROVE-IT-studien (se pkt. 5.1), som involverte 18.144 pasienter som ble behandlet med enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg ($n = 9067$; hvorav 6 % var opptitrering til ezetimib/simvastatin 10/80 mg) eller simvastatin 40 mg ($n = 9077$; hvorav 27 % var opptitrering til simvastatin 80 mg), var sikkerhetsprofilen lik under en median oppfølgingstid på 6,0 år. Seponering som følge av bivirkninger var 10,6 % for pasienter som ble behandlet med ezetimib/ simvastatin og 10,1 % for pasienter som ble behandlet med simvastatin. Forekomsten av myopati var 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin, der myopati ble definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med et serum CK ≥ 10 ganger øvre normalverdi (ULN) eller to påfølgende observasjoner av CK ≥ 5 og <10 ganger ULN. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin, der rabdomyolyse ble definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med et serum CK ≥ 10 ganger ULN med tegn på nyreskade, ≥ 5 ganger ULN og <10 ganger ULN ved to påfølgende anledninger med tegn på nyreskade eller CK $\geq 10.000 \text{ IU/L}$ uten tegn på nyreskade. Forekomsten av påfølgende økning av transaminaser ($\geq 3 \times \text{ULN}$) var 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4). Galleblærerelaterte bivirkninger

ble rapportert hos 3,1 % vs 3,5 % av pasienter fordelt på henholdsvis ezetimib/simvastatin og simvastatin. Forekomsten av kolecystektomi-innleggelser var 1,5 % i begge behandlingsgruppene. Cancer (definert som enhver ny malignitet) ble diagnostisert under utprøvingen hos henholdsvis 9,4 % vs 9,5 %.

Pasienter med kronisk nyresykdom

I studien Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (se pkt. 5.1), som involverte over 9000 pasienter behandlet med en fast dosekombinasjon med ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620), var sikkerhetsprofilene sammenlignbare over en median oppfølgingsperiode på 4,9 år. I denne studien ble kun alvorlige bivirkninger og seponering grunnet bivirkninger registrert. Seponeringsratene grunnet bivirkninger var sammenlignbare (10,4 % hos pasienter behandlet med ezetimib kombinert 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 ($> 3X$ ULN) oppsto 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 signifikant økning i forekomsten av forhåndsspesifiserte bivirkninger, inkludert kreft (9,4 % for ezetimib kombinert med simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitt, kolecystektomi eller komplikasjoner forbundet med gallestein eller pankreatitt.

Laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske monoterapistudier var insidensen av klinisk viktige økninger av serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥ 3 X øvre normalverdi (ULN), etterfølgende) den samme for ezetimib (0,5 %) og placebo (0,3 %). I studier med kombinasjonsbehandling var insidensen 1,3 % hos pasienter behandlet med ezetimib og et statin samtidig og 0,4 % for pasienter behandlet med et statin alene. Disse økningene var som regel asymptomatiske, ikke assosiert med kolestase og gikk tilbake til utgangsverdien etter seponering av behandlingen eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble CPK >10 X ULN rapportert hos 4 av 1674 (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 kun et statin. Det forekom ikke en høyere frekvens av myopati eller rabdomyolyse forbundet med ezetimib sammenlignet med den relevante kontrollgruppen (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 administrering av ezetimib 50 mg/døgn, til 15 friske forsøkspersoner i opptil 14 dager, eller 40 mg/døgn til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i opptil 56 dager, som regel godt tolerert. Hos dyr ble ingen toksisitet observert etter enkeltdoser på 5000 mg/kg av ezetimib hos rotte og mus, og 3000 mg/kg hos hund.

Noen få tilfeller av overdosering med ezetimib er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Hvis overdosering inntreffer, må symptomatiske og støttende tiltak iverksettes.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre lipidmodifiserende legemidler. ATC-kode: C10A X09

Virkningsmekanisme

Ezetimib tilhører en ny klasse med lipidsenkende midler som selektivt hemmer absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. Ezetimib er oralt aktiv, og har en virkningsmekanisme som er ulik andre klasser med kolesterolsenkende midler (f.eks. statiner, gallesyrebindere [resiner], fibrater og plantestanoler). Det molekylære målet til ezetimib er steroltransportøren, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres ved den tverrstripede kanten av tynntarmen, og hemmer absorpsjonen av kolesterol, hvilket reduserer tilførselen av tarmkolesterol til leveren; statiner reduserer kolesterolsyntese i leveren, og sammen gir disse distinkte mekanismene komplementær kolesterolreduksjon. I en 2-ukers klinisk studie hos 18 hyperkolesterolemiske pasienter, hemmet ezetimib kolesterolabsorpsjonen i tarmen med 54 %, sammenlignet med placebo.

Farmakodynamiske effekter

En rekke prekliniske studier er utført for å bestemme selektiviteten til ezetimib med hensyn til hemming av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [¹⁴C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallesyrer, progesteron, etinyløstradiol eller fettløselig vitaminer (A og D).

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

Administrasjon av ezetimib med et statin er effektivt for å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med hjerte-karsykdom og AKS-hendelseshistorikk.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Primær hyperkolesterolemi

I en dobbeltblind, placebokontrollert, 8-ukers studie, ble 769 pasienter med hyperkolesterolemi som allerede ble behandlet med statin som monoterapi og som ikke hadde nådd målene for LDL-kolesterol fra National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl], avhengig av utgangsverdiene) randomisert til behandling med enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillegg til sin pågående statinbehandling.

Blant statinbehandlede pasienter som ikke hadde nådd målet for LDL-kolesterol ved studiestart (~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 %. De tilsvarende LDL-kolesterol reduksjonene var signifikant

forskjellige (henholdsvis 25 % for ezetimib og 4 % for placebo). I tillegg ble total kolesterol, 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 for C-reaktivt protein med henholdsvis 10 % eller 0 % fra utgangsverdiene.

I to dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte, 12-ukers studier med 1719 pasienter med primær hyperkolesterolemi, førte ezetimib 10 mg til en signifikant reduksjon i total kolesterol (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 legemidler, påvirket ezetimib ikke produksjonen av steroidhormoner i binyrebarken.

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert klinisk studie (ENHANCE), ble 720 pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi randomisert til å ta ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg (n = 357) eller simvastatin 80 mg (n = 363) i 2 år. Studiens hovedmål var å undersøke effekten av kombinasjonsbehandlingen med ezetimib/simvastatin på halsarteriens intima-media tykkelse (IMT) sammenlignet med simvastatin monoterapi. Effekten av denne surrogatmarkøren på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er ennå ikke påvist.

Det primære endepunktet, endringen av gjennomsnittlig IMT for alle seks segmentene i halspulsåren, avvek ikke signifikant ($p=0,29$) mellom de to behandlingsgruppene målt med ultralyd i B-modus. Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg som monoterapi, økte IMT med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058, i løpet av de to 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 senket LDL-kolesterol, total kolesterol, Apo B og TG signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning av HDL-kolesterol var lik for de to behandlingsgruppene. Bivirkningene 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 (gjennomsnittlig alder 8,3 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi (HeFH) med baselinenivåer av LDL-kolesterol mellom 3,74 og 9,92 mmol/l, randomisert til enten ezetimib 10 mg eller placebo i 12 uker.

Etter 12 uker reduserte ezetimib signifikant total kolesterol (-21 % vs. 0 %), LDL-kolesterol (-28 % vs. -1 %), Apo-B (-22 % vs. -1 %), og ikke-HDL-kolesterol (-26 % vs. 0 %) sammenlignet med placebo. Resultatene fra de to behandlingsgruppene var sammenlignbare 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 over) og 106 jenter etter første menstruasjon, i alderen 10 til 17 år (gjennomsnittlig alder 14,2 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) med baselinenivåer av LDL-kolesterol mellom 4,1 og 10,4 mmol/l randomisert til enten ezetimib 10 mg gitt sammen med simvastatin (10, 20 eller 40 mg) eller kun simvastatin (10, 20 eller 40 mg) i 6 uker, ezetimib gitt sammen med 40 mg simvastatin eller kun 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) ga etter 6 uker signifikant redusert total kolesterol (38 % vs. 26 %), LDL-kolesterol (49 % vs. 34 %), Apo B (39 % vs. 27 %) og ikke-HDL-kolesterol (47 % vs. 33 %) sammenlignet med kun simvastatin (alle doser). Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbare 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 idealmål ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) for LDL-kolesterol sammenlignet med de pasientene som fikk 40 mg simvastatin (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 over 40 mg daglig, er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter i alderen 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 hos pasienter under 17 år for å redusere morbiditet og mortalitet i voksen alder, er ikke undersøkt.

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollstudie av 18.144 pasienter registrert innen 10 dager etter innleggelse for akutt koronarsyndrom (AKS; enten akutt hjerteinfarkt [MI] eller ustabil angina [UA]). Pasienter hadde en LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) ved tidspunktet de presenterte med AKS dersom de ikke hadde fått lipidsenkende terapi, eller ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) hvis de hadde fått lipidsenkende terapi. Alle pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 for å få enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9067) eller simvastatin 40 mg (n=9077) og fulgt opp i en median på 6,0 år.

Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 63,6 år; 76 % var menn, 84 % kauasiere og 27 % var diabetikere. Den gjennomsnittlige LDL-C verdien på tidspunktet for studiens kvalifiseringsforløp var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for de som fikk lipidsenkende behandling (n=6390) og 101 mg/dl (2,6 mmol/l) for de som ikke tidligere hadde fått lipidsenkende behandling (n=11 594). Før sykehusinnleggelsen for den kvalifiserende AKS-hendelsen, var 34 % av pasientene på statinbehandling. Etter ett år var gjennomsnittlig LDL-C for pasientene som fortsatte behandlingen 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) for ezetimib/simvastatin-gruppen, og 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) for simvastatin monoterapi. Lipidverdier ble vanligvis oppnådd for pasienter som forble på behandlingen.

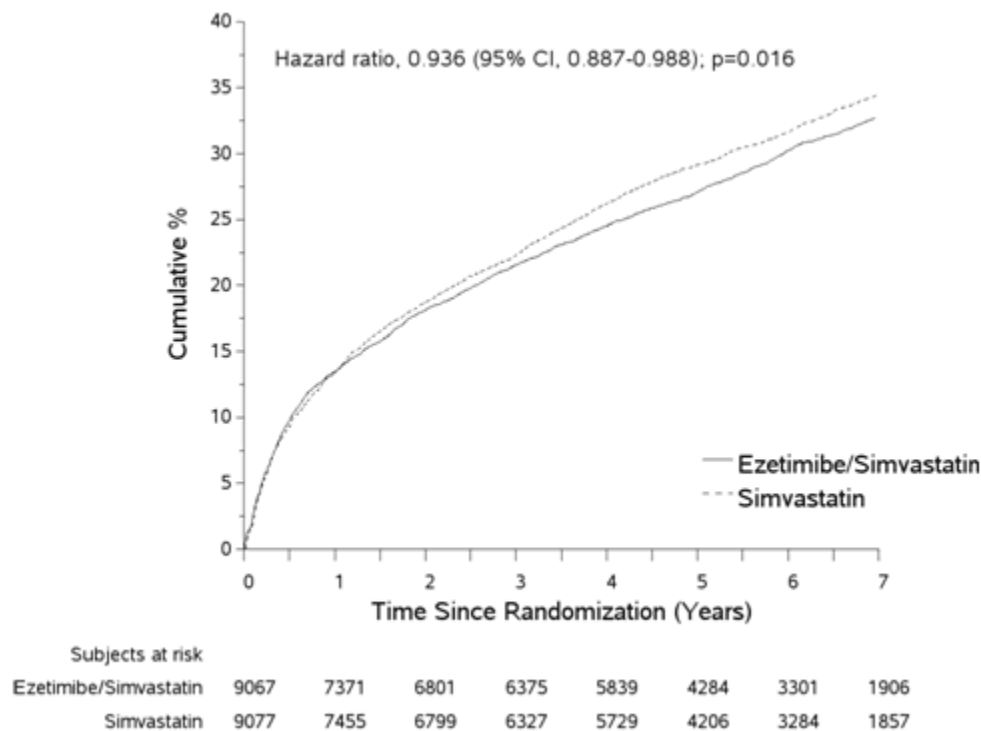
Det primære endepunktet var en sammensetning som bestod av kardiovaskulær død, alvorlige koronare hendelser (MCE, definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt, dokumentert ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse, eller koronar revaskulariseringsprosedyre som forekom minst 30 dager etter den randomiserte behandlingen) og ikke-fatale slag. Studien viste at behandling med ezetimib når det ble lagt til simvastatin gav inkrementell fordel ved å redusere det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, MCE, og ikke-fatale slag sammenlignet med bare simvastatin (relativ risikoreduksjon på 6,4 %, $p=0,016$). Det primære endepunktet forekom hos 2572 av 9067 pasienter (7 års Kaplan-Meier [KM] frekvens 32,72 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og 2742 av 9077 pasienter (7-års KM frekvens 34,67 %) i bare simvastatin-gruppen. (Se figur 1 og tabell 2). Denne inkrementelle fordelten antas å være lik samtidig administrering av andre statiner som har vist seg å være effektive i å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser. Totaldødeligheten var uendret i denne høyrisikogruppen (se tabell 2).

Det var en generell fordel for alle slag, men det var en liten ikke-signifikant økning i hjerneblødning i ezetimib-simvastatin-gruppen sammenlignet med bare simvastatin (se tabell

2). Risikoen for hjerneblødning for ezetimib gitt sammen med statiner med høyere potens i langsiktige utfall-studier har ikke blitt evaluert.

Effekten av behandling med ezetimib/simvastatin var generelt i samsvar med de overordnede resultatene på tvers av mange undergrupper, blant annet kjønn, alder, rase, anamnese med diabetes mellitus, baseline lipid-nivåer før statinbehandling, før hjerneslag og høyt blodtrykk.

Figur 1: Effekt av ezetimib/simvastatin på det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, stor koronar hendelse, eller ikke-dødelig slag.



Tabell 2

Større kardiovaskulære hendelser etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i IMPROVE-IT

Utfall	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg^a (N=9067)		Simvastatin 40 mg^b (N=9077)		Risiko- forhold (95% CI)	p- verdi
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primært sammsammensatt effektendepunkt						
(Kardiovaskulær død, alvorlig koronar hendelse og ikke-fatalt slag)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundært sammsammensatt effektendepunkt						
HKS død, ikke-fatalt MI, akutt koronar revaskularisering etter 30 dager	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, ikke-fatalt slag, død (alle årsaker)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035

Kardiovaskulær død, ikke-fatale MI, ustabil angina som krever sykehusinnleggelse, enhver revaskularisering, ikke-fatale slag	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Komponenter av primært sammensatt endepunkt, og visse effektendepunkter (første forekomstene av spesifikk vilkårlig hendelse)						
Kardiovaskulær død	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Større koronar hendelse:						
Ikke-fatale MI	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ustabil angina som krever sykehusinnleggelse	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Akutt koronar revaskularisering etter 30 dager	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ikke-fatale slag	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Alle MI (fatale og ikke-fatale)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Alle slag (fatale og ikke-fatale)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ikke-hemoragisk hjerneslag ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemoragisk hjerneslag	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Død uansett årsak	1215	15,36 %	1231	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 estimert til 7 år.

^d omfatter hjerneinfarkt eller slag av ubestemt type.

Forebygging av alvorlige vaskulære hendelser ved kronisk nyresykdom (CKD)

Study of Heart and Renal Protection (SHARP)-studien var en multinasjonal, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind studie utført på 9438 pasienter med kronisk nyresykdom, hvorav en tredjedel var på dialyse ved baseline. Totalt 4650 pasienter ble allokert til en fast dosekombinasjon av ezetimib 10 mg og simvastatin 20 mg og 4620 til placebo, med median oppfølging i 4,9 år. Pasientenes gjennomsnittsalder var 62 år, 63 % var menn, 72 % hvite og 23 % diabetikere. For de som ikke gikk på dialyse var den gjennomsnittlige estimerte

glomerulære filtrasjonshastigheten (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Det var ingen inklusjonskriterier for lipider. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol ved baseline var 108 mg/dl. Etter ett år, inkludert pasienter som ikke lenger tok studielegemidlet, ble LDL-kolesterolet redusert med 26 % sammenlignet med placebo ved bruk av kun simvastatin 20 mg og 38 % sammenlignet med placebo ved bruk av ezetimib 10 mg kombinert med simvastatin 20 mg.

Den primære sammenligningen spesifisert i SHARP-protokollen var en "intention-to-treat"-analyse av "alvorlige vaskulære hendelser" (Major vascular events = MVE; definert som ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI) eller hjarterelatert død, slag eller enhver revaskulariseringsprosedyre) kun hos pasientene som initielt ble randomisert til ezetimib kombinert med simvastatin (n=4193) eller placebogruppene (n=4191). Sekundæranalyser inkluderte den samme sammensetningen som ble analysert for den fulle randomiserte kohorten (ved studiens baseline eller etter 1 år) til ezetimib kombinert med simvastatin (n=4650) eller placebo (n=4620), i tillegg til analyser av komponentene i denne sammensetningen.

Den primære endepunktanalysen viste at ezetimib kombinert med simvastatin reduserte risikoen for alvorlige vaskulære hendelser signifikant (749 pasienter med hendelser i placebogruppen vs. 639 i gruppen med ezetimib kombinert med simvastatin), med en relativ risikoreduksjon på 16 % (p=0,001).

Dette studiedesignet gjorde det imidlertid ikke mulig å evaluere effekten til monokomponenten ezetimib med hensyn til signifikant reduksjon av viktige vaskulære hendelser hos pasienter med CKD.

De individuelle komponentene i MVE hos alle randomiserte pasienter presenteres i tabell 3. Ezetimib kombinert med simvastatin reduserte risikoen for slag og enhver revaskularisering signifikant, med ikke-signifikante numeriske forskjeller i favør av ezetimib kombinert med simvastatin for ikke-fatalt MI og hjarterelatert død.

Tabell 3

Alvorlige vaskulære hendelser etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i SHARP^a

<u>Resultat</u>	Ezetimib 10 mg kombinert med simvastatin 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	<u>Risikoforhold</u> (95 % KI)	<u>P-verdi</u>
Alvorlige vaskulære hendelser	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Ikke-fatalt MI	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Hjarterelatert 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-blødende 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
Enhver 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 kombinert med simvastatin eller placebo enten ved baseline eller etter 1 år.

^b MAE; definert som sammensetningen av ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronar død, ikke-blødende slag eller enhver revaskularisering

Den absolutte reduksjonen av LDL-kolesterol oppnådd med ezetimib kombinert med simvastatin var lavere hos pasienter med lavere LDL-kolesterol ved baseline (<2,5 mmol/l) og pasienter på dialyse ved baseline enn hos de andre pasientene, og tilsvarende risikoreduksjoner i disse to gruppene var svekket.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

En dobbeltblind, randomisert, 12-ukers studie inkluderte 50 pasienter med klinisk og/eller genotypisk diagnostisert 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 som monoterapi fra 40 til 80 mg.

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

I en dobbeltblind, placebokontrollert 8-ukers studie ble 37 pasienter med homozygot sitosterolemi randomisert til enten ezetimib 10 mg (n = 30) eller placebo (n = 7). Noen pasienter fikk annen behandling (f. eks. statiner, resiner). Ezetimib ga en signifikant reduksjon av de to hovedplantesterolene sitosterol og campesterol, med henholdsvis 21 % og 24 % fra utgangsverdien. Effekten av redusert sitosterol på morbiditet og mortalitet i denne pasientgruppen er ikke kjent.

Aortastenose

Studien «Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS)» var en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert studie med en median varighet på 4,4 år, utført hos 1873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert av Doppler-målt maksimal strømningshastighet i aorta i området 2,5 til 4,0 m/s. Kun pasienter som ble ansett ikke å kreve statinbehandling for å redusere risikoen for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom ble inkludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta placebo eller kombinasjonen ezetimib 10 mg og simvastatin 40 mg daglig.

Det primære endepunktet var sammensatt av viktige kardiovaskulære hendelser (MCE), som kardiovaskulær død, utskifting av aortaventiler (AVR), kongestiv hjertesvikt (CHF) på grunn av utvikling av aortastenose, ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronar bypass-operasjon (CABG), perkutan koronar intervensjon (PCI), sykehusinnleggelse på grunn av ustabil angina og ikke-blødende slag. De viktigste sekundære endepunktene var sammensatt av undergrupper av hendelseskategoriene for det primære endepunktet.

Sammenlignet med placebo, ga ikke ezetimib/simvastatin 10/40 mg en signifikant reduksjon av risikoen for MCE. Det primære resultatet forekom hos 333 pasienter (35,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 355 pasienter (38,2 %) i placebogruppen (risikoratio i ezetimib/simvastatin-gruppen, 0,96; 95 % konfidensintervall (KI), 0,83 til 1,12; p = 0,59). Utskifting av aortaventiler ble utført hos 267 pasienter (28,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 278 pasienter (29,9 %) i placebogruppen (risikoratio, 1,00; 95 % KI, 0,84 til 1,18; p = 0,97). Færre pasienter hadde iskemiske kardiovaskulære hendelser i ezetimib/simvastatin-gruppen (n=148) enn i placebogruppen (n=187) (risikoratio, 0,78; 95 % KI, 0,63 til 0,97; p = 0,02), hovedsakelig grunnet det lavere antallet pasienter som gjennomgikk koronar bypass-operasjon.

Kreft forekom hyppigere i ezetimib/simvastatin-gruppen (105 vs. 70, p = 0,01). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er uvisst, siden det totale antallet pasienter med enhver type kreft i den større SHARP-studien (438 i ezetimib/simvastatin vs. 439 i placebogruppen), ikke varierte. I IMPROVE-IT-studien var det totale antall pasienter med enhver ny malignitet

(853 i ezetimib/simvastatin-gruppen versus 863 i simvastatin-gruppen) ikke signifikant forskjellig. Funnene i SEAS-studien kunne derfor ikke bekreftes ved hjelp av SHARP eller IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering absorberes ezetimib raskt og konjugeres i stor grad til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) nås innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Den absolutte biotilgjengeligheten til ezetimib kan ikke fastslås, siden forbindelsen er så godt som uløselig i vannholdige medier egnet til injeksjon.

Samtidig administrering av mat (fettrike eller fettfrie måltider) 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 bindes henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av ¹⁴C-ezetimib (20 mg) til mennesker utgjorde totalt ezetimib ca. 93 % av den totale radioaktiviteten i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i henholdsvis fæces og urin i løpet av en 10-dagers innsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ingen påviselige nivåer av radioaktivitet i plasma.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til ezetimib er lik for barn ≥ 6 år og voksne. Det foreligger ingen farmakokinetiske data for den pediatriske populasjonen < 6 år. Klinisk erfaring hos barn og ungdom inkluderer pasienter med HoFH og HeFH eller sitosterolemi.

Eldre

Plasmakonsentrasjonen av totalt ezetimib er ca. 2 ganger høyere hos eldre (≥ 65 år) enn hos yngre (18 til 45 år). LDL-kolesterol-reduksjonen og sikkerhetsprofil er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med ezetimib. En dosejustering hos eldre er derfor ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 10 mg ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for totalt ezetimib med omtrent 1,7 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-score 5 eller 6) sammenlignet med friske personer. I en 14-dagers flerdosestudie (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-score 7 til 9), var gjennomsnittlig AUC for totalt ezetimib omtrent 4 ganger høyere på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske

individer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. På grunn av de ukjente effektene av den økte eksponeringen for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig (Child Pugh-score >9) nedsatt leverfunksjon, er ikke ezetimib anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkeltdose på 10 mg ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom (n=8; gjennomsnittlig CrCl ≤ 30 ml/min./1,73m²), økte gjennomsnittlig AUC for totalt ezetimib omtrent 1,5 ganger sammenlignet med friske individer (n=9). Dette resultatet anses ikke å ha klinisk betydning. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ytterligere én pasient i denne studien (som var nyretransplantert og fikk flere legemidler, inkludert ciklosporin), hadde 12 ganger høyere eksponering for totalt ezetimib.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av totalt ezetimib er noe høyere (ca. 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofil er sammenlignbar mellom menn og kvinner behandlet med ezetimib. Ingen dosejustering er derfor nødvendig i forhold til kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier angående kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ingen målorganer for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/døgn), økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ettårig studie med hunder med doser opptil 300 mg/kg/døgn, ikke sett noen økning i forekomsten av gallestein eller andre effekter på lever og galleveier. Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent. En risiko forbundet for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

I studier med samtidig administrering av ezetimib og statiner, var de observerte toksiske effektene som regel de som normalt er assosiert med statiner. Noen av disse toksiske effektene var mer uttalt enn de observert under behandling med kun statiner. Dette skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Det forekom ingen slike interaksjoner i de kliniske studiene. Myopati forekom hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn den terapeutiske dosen hos mennesker (ca. 20 ganger AUC-nivået for statiner og 500 til 2000 ganger AUC-nivået for de aktive metabolittene).

I en rekke analyser in vivo og in vitro viste ezetimib, gitt alene eller sammen med statiner, ikke genotoksisk potensial. Langvarige karsinogenitetstester med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten til hann- eller hunnrotter, viste ingen teratogen effekt hos rotte eller kanin, og påvirket ikke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1000 mg/kg/døgn. Samtidig behandling med ezetimib og statiner var ikke teratogent hos rotter. Hos drektige kaniner ble det sett et lavt antall skjelettmisdannelser (sammenvokst torakal- og halevirvel, redusert antall halevirvler). Samtidig administrering av ezetimib og lovastatin førte til embryonale effekter.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat,

Krysskarmellosenatrium (E468),
Povidon k-30 (E1201),
Natriumlaurilsulfat,
Magnesiumstearat (E470b),
Polysorbat 80 (E433).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Blisterpakning: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister: Aluminium-aluminium- eller aluminium-PVC/Aclar-blister i pakningsstørrelsene 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 eller 300 tabletter.

HDPE-boks: Hvit ugjennomsiktig HDPE-boks med en hvit, barnesikker polypropylenhette, pakningsstørrelse 30 og 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10660

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.05.2016

Dato for siste fornyelse: 08.03.2021

10 OPPDATERINGSDATO

29.11.2022