

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetimib Krka 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til off-white kapselformet tablett med avskrådd kant. Tablettdimensjoner: 8 x 4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi

Ezetimib Krka 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 kun et statin.

Ezetimib Krka 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

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

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetimib Krka gitt sammen med et statin, er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (for eksempel LDL-aferease).

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

Ezetimib Krka er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med homozygot familiær sitosterolemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandling med Ezetimib Krka.

Anbefalt dose er én Ezetimib Krka 10 mg tablett daglig. Ezetimib Krka kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat.

Når Ezetimib Krka gis som tillegg til et statin, bør den angitte normale startdosen av det aktuelle

statinet eller en allerede etablert høyere statindose videreføres. Doseringsanbefalingene for det aktuelle statinet bør sjekkes.

Bruk hos pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS

For tilleggsreduksjon av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS, kan Ezetimib Krka 10 mg gis sammen med et statin med påvist kardiovaskulær nytteverdi.

Samtidig behandling med legemidler som øker utskillelsen av gallesyre

Ezetimib Krka bør gis enten minst 2 timer før eller 4 timer etter administrering av midler som øker utskillelsen av gallesyre.

Eldre

Ingen dosejustering kreves hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 5 til 6). Behandling med Ezetimib Krka 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).

Pediatrisk populasjon

Behandlingen må igangsettes under tilsyn av 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 Ezetimib Krka gis samtidig med et statin, bør doseringsanbefalingen for barn som angitt for statinet følges.

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

Administrasjonsmåte

Administreres peroralt.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Når Ezetimib Krka skal gis sammen med et statin, henvises det til preparatomtalen for det aktuelle legemidlet.

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

Ezetimib Krka 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 Krka skal gis sammen med et statin, henvises det til preparatomtalen for det aktuelle legemidlet.

Leverenzymmer

I kontrollerte studier hvor pasienter fikk samtidig behandling med ezetimib og et statin, er det sett påfølgende økning i transaminaser ($\geq 3 \times$ øvre normalverdi [ULN]). Når Ezetimib Krka gis samtidig med et statin, bør 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 koronar hjertesykdom og tidligere ACS 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 median oppfølgingsperiode på 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 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 transaminaseverdier ($\geq 3 \times$ 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 legemidler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller bekreftet ved kreatinfosfokinasenivå (CPK-nivå) > 10 ganger ULN, må pasienter som tar Ezetimib Krka, eventuelt statiner og andre av disse legemidlene, øyeblikkelig avbryte behandlingen. Alle pasienter som starter behandling med Ezetimib Krka 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 med koronar hjertesykdom og tidligere ACS 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 median oppfølgingsperiode på 6,0 år, var forekomsten av myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin. Myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN eller to påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og < 10 ganger ULN. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN med påvist nyreskade, ≥ 5 ganger ULN og < 10 ganger ULN i to 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 kronisk nyresykdom 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).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Effekten av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Ezetimib Krka 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. Effekt av ezetimib ved behandlingstid > 12 uker ble ikke undersøkt i denne aldersgruppen (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1).

og 5.2).

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

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

I denne begrensede kontrollerte studien var det ingen påvist effekt på vekst eller pubertetsutvikling hos ungdommene, verken gutter eller jenter. Heller ingen effekt på lengden av menstruasjonssyklusen hos jenter ble sett. 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 har ikke blitt 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 fastslått.

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

Ciklosporin

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

Antikoagulantia

INR (International Normalised Ratio) bør overvåkes som nødvendig hvis Ezetimib Krka gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til dapson, dekstrometorfan, digoksin, perorale antikonseptiva (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. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

Kolestyramin

Samtidig administrering av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med omtrent 55 %. Den økte reduksjonen av lipoproteinkolesterol med lav tetthet (LDL-kolesterol) på grunn av tillegg av Ezetimib Krka til kolestyramin kan derfor minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Fibrater

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

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

Ved samtidig bruk av fenofibrat eller gemfibrosil, økte totalkonsentrasjonen av ezetimib beskjedent (henholdsvis omtrent 1,5 og 1,7 ganger). Bruk av Ezetimib Krka sammen med andre fibrater er ikke undersøkt.

Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallestein. I dyrestudier økte noen ganger ezetimib kolesterol i galleblærens galle, men ikke hos alle arter (se pkt. 5.3). Risiko forbundet med gallestein ved terapeutisk bruk av Ezetimib Krka 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 åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkeltdose på 10 mg ezetimib til 3,4 ganger (fra 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en kontrollgruppe med friske frivillige fra en annen studie (n = 17) som kun brukte 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 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning av AUC for ciklosporin på 15 % (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med bare en enkeltdose på 100 mg ciklosporin. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Forsiktighet bør utvises ved oppstart av Ezetimib Krka når ciklosporin brukes. Konsentrasjonen av ciklosporin bør overvåkes hos pasienter som bruker Ezetimib Krka 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 INR hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetimib Krka gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion (se pkt. 4.4), bør INR overvåkes på en hensiktsmessig måte (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet

Ezetimib Krka bør bare gis til gravide kvinner dersom det er absolutt påkrevet. Ingen kliniske data er tilgjengelige for bruk av Ezetimib Krka under graviditet. Dyrestudier på bruk av ezetimib som monoterapi har ikke vist tegn på direkte eller indirekte skadelige effekter på drektighet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Ezetimib Krka bør ikke brukes under amming. Studier hos rotter har vist at ezetimib utskilles i morsmelk. Det er ikke kjent om ezetimib utskilles i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige på effekt av ezetimib på fertilitet hos mennesker. Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Likevel bør man være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell (kliniske studier og erfaring etter markedsføring)

I kliniske studier av opptil 112 ukers varighet, ble ezetimib 10 mg daglig gitt som monoterapi til 2 396 pasienter, 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 andel pasienter som avbrøt studien på grunn av bivirkninger, sammenlignbar for ezetimib og placebo.

Ezetimib gitt alene eller sammen med et statin:

Følgende legemiddelrelaterte bivirkninger ble observert hos pasienter som ble behandlet med ezetimib (n = 2 396) og med høyere forekomst enn med placebo (n = 1 159), eller hos pasienter som ble behandlet med ezetimib sammen med et statin (n = 11 308) og med høyere forekomst enn med et statin gitt som monoterapi (n = 9 361). Bivirkninger etter markedsføring er basert på rapporter vedrørende ezetimib administrert alene eller med et statin. Bivirkninger observert i kliniske studier med ezetimib (som monoterapi eller gitt sammen med et statin) eller rapportert fra bruk av ezetimib 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 ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1
Bivirkninger

Organklasser Frekvens	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	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, 8 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: abdominalsmerter (vanlige).

I en dobbeltblind og placebokontrollert, klinisk multisenterstudie med pasienter med kombinert hyperlipidemi, ble 625 pasienter behandlet i opptil 12 uker og 576 pasienter i opptil ett år. I denne studien fullførte 172 pasienter 12 ukers behandling med ezetimib og fenofibrat, og 230 pasienter fullførte ett års behandling med ezetimib og fenofibrat (inkludert 109 som brukte kun ezetimib de 12 første ukene). 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).

Pediatriiske pasienter (6 til 17 år)

I en studie med pediatriiske 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 heterozygot familiær hyperkolesterolemi ($n = 248$), 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 for sammenligning av sjeldne bivirkninger.

Pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS

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 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. Myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN, eller to påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og < 10 ganger ULN. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN med påvist nyreskade, ≥ 5 ganger ULN og < 10 ganger ULN i to påfølgende tilfeller med påvist nyreskade, eller CK $\geq 10\,000$ IE/l uten påvist nyreskade. Forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times$ ULN) var 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4). Galleblærelaterte bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 3,1 % og 3,5 % av pasientene som fikk ezetimib/simvastatin eller 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 kronisk nyresykdom

I SHARP-studien («Study of Heart and Renal Protection») (se pkt. 5.1), som omfattet over 9 000 pasienter behandlet med en fast dose ezetimib 10 mg i kombinasjon 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 i kombinasjon med simvastatin, og 0,1 % hos pasienter behandlet med placebo. Påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($> 3 \times$ ULN) forekom hos 0,7 % av pasientene som ble behandlet med ezetimib i kombinasjon 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 pre-spesifiserte bivirkninger, inkludert kreft (9,4 % for ezetimib i kombinasjon med simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitt, kolecystektomi eller komplikasjoner av gallestein eller pankreatitt.

Laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske studier med monoterapi var forekomsten av klinisk betydningsfulle stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times$ 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 kun et statin. Disse stigningene var vanligvis asymptomatiske, ikke forbundet med kolestase og gikk tilbake til baselineverdien etter seponering av behandlingen eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble CPK $> 10 \times$ ULN rapportert hos 4 av 1 674 (0,2 %) pasienter som fikk kun ezetimib, mot 1 av 786 (0,1 %) pasienter som fikk placebo, og hos 1 av 917 (0,1 %) pasienter som fikk ezetimib samtidig med et statin, mot 4 av 929 (0,4 %) pasienter gitt kun et statin. Det var ikke flere med myopati eller rabdomyolyse forbundet med ezetimib sammenlignet med relevante kontrollgrupper (placebo eller statin i monoterapi) (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/dag til 15 friske frivillige i inntil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i inntil 56 dager, generelt godt tolerert. Hos dyr ble det ikke sett toksisitet etter perorale enkeltdoser på 5 000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus, og 3 000 mg/kg hos hunder.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Ezetimib Krka tilhører en ny klasse lipidsenkende midler som selektivt hemmer absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. Ezetimib Krka kan tas peroralt og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallesyre [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. Derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren. 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 på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [¹⁴C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallesyrer, progesteron, etinyløstradiol eller fettløselige vitaminer (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 nivået av HDL-kolesterol.

Administrering av ezetimib sammen med et statin er effektivt for reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kontrollerte kliniske studier førte ezetimib, enten som monoterapi eller gitt sammen med et statin, til signifikant reduksjon av 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 i National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl], avhengig av baselineverdiene), 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 (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-reduksjoner var signifikant forskjellig (henholdsvis 25 % for ezetimib og 4 % for placebo). I tillegg ble totalkolesterol, Apo B og TG signifikant redusert og HDL økt når ezetimib ble gitt som tillegg til pågående statinbehandling, sammenlignet med placebo. Ezetimib eller placebo i tillegg til statinbehandling reduserte medianverdi for C-reaktivt protein med henholdsvis 10 % eller 0 % fra baselineverdiene

I to dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte, 12-ukers studier med 1719 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 en 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 klinisk studie (ENHANCE), ble 720 pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi randomisert til å få 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 ennå ikke vist at surrogatmarkøren påvirker kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Det primære endepunktet, endring i gjennomsnittlig IMT for alle seks segmentene i halspulsåren, avvek ikke signifikant ($p = 0,29$) mellom de to behandlingsgrupper målt i B-modus ultralyd. Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg eller monoterapi med simvastatin 80 mg 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-kolesterol, totalkolesterol, Apo B og TG signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning for HDL-kolesterol var lik for de to behandlingsgruppene. 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 6-10 år (gjennomsnittlig alder 8,3 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi (HeFH) 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 hadde ezetimib signifikant redusert totalkolesterol (-21 % versus 0 %), LDL-kolesterol (-28 % versus -1 %), Apo B (-22 % versus -1 %) og ikke-HDL-kolesterol (-26 % versus 0 %) sammenlignet med placebo. Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbare for TG og HDL-kolesterol (henholdsvis -6 % versus +8 % og +2 % versus +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 heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) med baseline LDL-kolesterol-nivå 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 en 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 totalkolesterol (38 % versus 26 %), LDL-kolesterol (49 % versus 34 %), Apo B (39 % versus 27 %) og ikke-HDL-kolesterol (47 % versus 33 %) sammenlignet med kun simvastatin (alle doser). Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbare for TG og HDL-kolesterol (henholdsvis -17 % versus

-12 % og +7 % versus +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 pasientene som fikk kun 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 er ikke 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, aktiv kontroll-studie med 18 144 pasienter inkludert innen 10 dager etter sykehusinnleggelse for akutt koronarsyndrom (ACS, 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 ACS uten tidligere bruk av lipidsenkende behandling, eller ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) ved tidligere bruk av lipidsenkende behandling. 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 median oppfølgingsperiode på 6,0 år.

Pasientene var gjennomsnittlig 63,6 år, 76 % var menn, 84 % var hvite og 27 % var diabetikere. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol på tidspunkt for den studiequalifiserende hendelsen var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for pasienter som allerede brukte lipidsenkende behandling ($n = 6\,390$) 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 ACS-hendelsen, ble 34 % av pasientene behandlet med statiner. Etter ett år var gjennomsnittlig LDL-kolesterol for pasienter som fremdeles ble medikamentelt 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 som monoterapi. Lipidverdier ble generelt samlet inn for pasienter som fortsatt sto på studiemedisin.

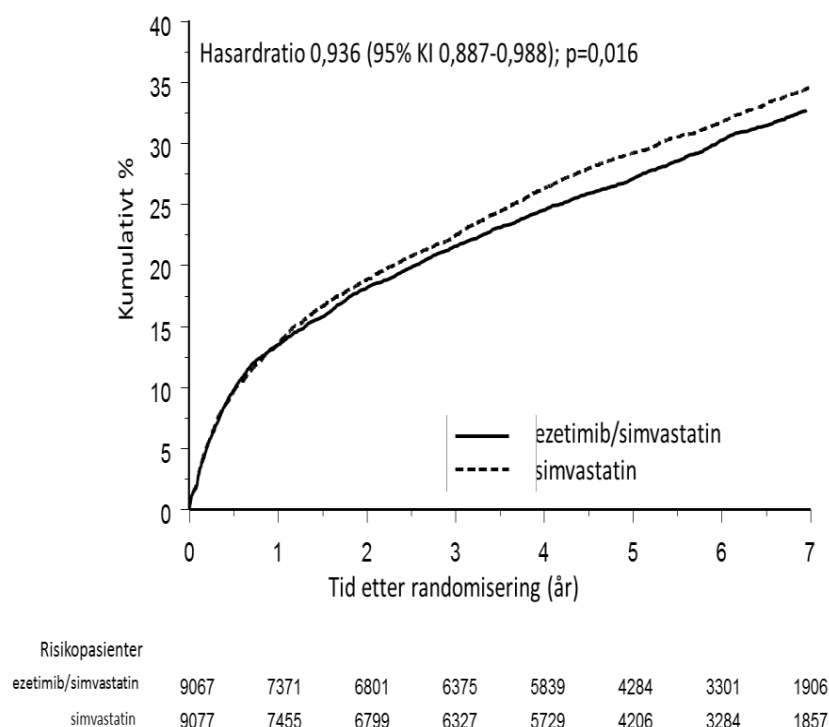
Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulær død, alvorlige koronare hendelser (MCE, definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI), dokumentert ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse, eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre som inntraff minst 30 dager etter randomisering til behandling) og ikke-dødelig slag. Studien viste at behandling med ezetimib gitt i tillegg til simvastatin ga økt nytteverdi ved å redusere det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, MCE og ikke-dødelig slag, sammenliknet med bruk av kun simvastatin (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 hos 2 742 av 9 077 pasienter (7-årig KM-rate 34,67 %) i gruppen som fikk simvastatin som monoterapi (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 kun simvastatin (se tabell 2). Risiko for hjerneblødning ved samtidig administrering 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, etnisitet, sykdomshistorie 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, alvorlig koronar hendelse eller ikke-dødelig slag

**Tabell 2**

Alvorlige kardiovaskulære hendelser sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i IMPROVE-IT-studien

Resultat	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg ^a		Simvastatin 40 mg ^b		Hasardratio (95 % KI)	p-verdi
	(n=9 067)		(n=9 077)			
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primært sammensatt effektendepunkt						
(kardiovaskulær [CV] død, alvorlige koronare hendelser, 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, koronar hasterevaskularisering etter 30 dager	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, ikke-dødelig slag, død (alle årsaker)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
CV-død, ikke-dødelig MI, ustabil angina 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
Alvorlig koronar hendelse:						
Ikke-dødelig MI	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,944)	0,002

					0,950)	
Ustabil angina 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-blødende 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 ezetimibe/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 alvorlige vaskulære hendelser ved kronisk nyresykdom (CKD)

Study of Heart and Renal Protection (SHARP)-studien var en multinasjonal, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind studie med 9 438 pasienter med kronisk nyresykdom, hvorav en tredel var i dialyse ved baseline. Totalt 4 650 pasienter ble allokert til en fast dose med ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg, og 4 620 til placebo. Median oppfølgingstid var 4,9 år. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 62 år, 63 % var menn, 72 % var hvite, 23 % var diabetikere, og 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-kolesterol ved baseline var 108 mg/dl. Etter ett år, inkludert pasienter som ikke lenger tok studiemedisin, var LDL-kolesterol redusert med 26 % i forhold til placebo ved bruk av kun simvastatin 20 mg, og med 38 % i forhold til placebo ved bruk av ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg.

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

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

Studiedesignet åpnet imidlertid ikke for et separat effektbidrag av enkeltkomponenten ezetimib på den signifikante risikoreduksjonen av alvorlige vaskulære hendelser hos pasienter med CKD.

De individuelle komponentene av MVE hos alle randomiserte pasienter er presentert i tabell 3. Ezetimib i kombinasjon med simvastatin reduserte signifikant risikoen for slag og uspesifisert revaskularisering. Det var ikke-signifikante numeriske forskjeller i favør av ezetimib i kombinasjon med simvastatin for ikke-dødelig MI og hjerterelatert død.

Tabell 3

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

Resultat	Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg (n=4 650)	Placebo (n=4 620)	Risikoratio (95 % KI)	p-verdi
Alvorlige vaskulære hendelser	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-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
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

^aIntention-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 hjerteinfarkt, koronar død, ikke-blødende 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-kolesterol (< 2,5 mmol/l) og pasienter i dialyse ved baseline enn andre pasienter. Tilsvarende var risikoreduksjonen i disse to gruppene svekket.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

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

Homozygot sitosterolemi (ytosterolemi)

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 dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie med median varighet på 4,4 år. Den ble gjennomført hos 1 873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert med Dopplermåling av maksimal gjennomstrømningshastighet i området 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 alvorlige kardiovaskulære hendelser (MCE) som kardiovaskulær død, utskiftning av aortaklaffer (AVR), kronisk 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 reduserte ikke ezetimib/simvastatin 10/40 mg signifikant risikoen for MCE.

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 (hasardratio i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin, 0,96; 95 % KI, 0,83 til 1,12, $p = 0,59$). Utskifting av aortaklaffer ble utført hos 267 pasienter (28,3 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og hos 278 pasienter (29,9 %) i gruppen som fikk placebo (hasardratio 1,00; 95 % KI, 0,84 til 1,18; $p = 0,97$). Færre pasienter hadde iskemiske kardiovaskulære hendelser i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin ($n = 148$) enn i gruppen som fikk placebo ($n = 187$) (hasardratio 0,78 %; 95 % KI, 0,63 til 0,97; $p = 0,02$), hovedsakelig på grunn av mindre antall pasienter som gjennomgikk koronar bypass-operasjon.

Kreft forekom oftere i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin (105 mot 70, $p = 0,01$). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er usikker fordi det ikke var forskjell i det totale antallet pasienter med ethvert tilfelle av kreft (438 i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin mot 439 i placebogruppen) i den større SHARP-studien. I tillegg var det totale antallet pasienter med enhver ny malignitet (853 i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin mot 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 peroral administrering blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) nås 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 administrering av mat (fettrik eller fettfri kost) hadde ingen effekt på den perorale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som ezetimib 10 mg tabletter. Ezetimib Krka kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Bindingsgraden til humane plasmaproteiner for ezetimib og ezetimibglukuronid er på henholdsvis 99,7 % og 88-92 %.

Biotransformasjon

Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (fase I-reaksjon) er observert i alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderivate forbindelsene påvist i plasma, og utgjør henholdsvis omtrent 10-20 % og 80-90 % 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 peroral administrering 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 gjenfunnet i henholdsvis feces og urin over en 10-dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporbare nivåer av radioaktivitet i plasma.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for ezetimib er lik for barn ≥ 6 år og voksne. Farmakokinetiske data for barn < 6 år er ikke tilgjengelig. Klinisk erfaring hos barn og ungdom omfatter 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-kolesterolreduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med Ezetimib Krka. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 10 mg ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for total 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) med pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-score 7 til 9) var gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 4 ganger høyere på dag 1 og dag 14 sammenlignet med hos friske individer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. På grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-score > 9), anbefales ikke Ezetimib Krka til disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkeltdose på 10 mg ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n = 8$; gjennomsnittlig $\text{CrCl} \leq 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)), 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 dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ytterligere én pasient i denne studien (postrenal transplantasjon og bruk av flere forskjellige legemidler, inklusive ciklosporin) hadde 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 i forhold til kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier av kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/dag}$) økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5-3,5. I en ettårsstudie med hunder som fikk doser opptil 300 mg/kg/dag ble det ikke sett noen økning i forekomsten av gallestein, 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 uttalte enn det som er sett ved behandling med kun statiner. 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 terapeutisk dose til mennesker (omtrent 20 ganger AUC-nivået for statiner og 500-2 000 ganger AUC-nivået for de aktive metabolittene).

I en serie med *in vivo*- og *in vitro*-tester utviste ezetimib, gitt som monoterapi eller sammen med statiner, ikke genotoksisk potensial. Langvarige karsinogenitetsstudier med ezetimib var negative. Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter, og er heller ikke vist å være teratogent hos rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerte placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med $1 000 \text{ mg/kg/dag}$. Samtidig behandling 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). Administrering av ezetimib sammen med lovastatin resulterte i embryoletale effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumlaurylsulfat
Povidon K30
Mannitol (E421)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstearylfumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter i boks.

Avrivable endoseblisterpakninger (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tablett i boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

Lokal representant
KRKA Sverige AB
Göta Ark 175, Medborgarplatsen 25
118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10992

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

30. november 2016 / 18. oktober 2021

10. OPPDATERINGSDATO

23.11.2023