

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib.

Hjelpestoff (er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 64 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til offwhite, runde, konvekse tabletter, omtrent 6 mm i diameter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi

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

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

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Ezetimib Medical Valley er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1) hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og 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 Medical Valley gitt sammen med et statin, er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (for eksempel low-density lipoprotein (LDL)-aferease).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Oral bruk. Anbefalt dose er én 10 mg tablett Ezetimib Medical Valley daglig. Ezetimib Medical Valley kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat.

Hvis Ezetimib Medical Valley 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 tas hensyn til.

Bruk hos pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS

For gradvis reduksjon av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS, kan Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletter gis sammen med et statin med påvist kardiovaskulær nytteverdi.

Samtidig behandling med legemidler som øker utskillelsen av gallesyre

Ezetimib Medical Valley bør gis enten ≥ 2 timer før eller ≥ 4 timer etter administrering av legemidler som øker utskillelsen av gallesyre.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Behandlingen skal 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 Medical Valley gis samtidig med et statin, følges doseringsanbefalingen 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 kreves hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 5 til 6). Behandling med Ezetimib Medical Valley anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child Pugh score 7 til 9) eller alvorlig (Child Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon. (se punkt 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves 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 Medical Valley skal gis sammen med et statin, bør det tas hensyn til preparatomtalen for det aktuelle legemidlet.

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

Ezetimib Medical Valley 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 Medical Valley skal gis sammen med et statin, bør det tas hensyn til preparatomtalen for det aktuelle legemidlet.

Leverenzzymer

I kontrollerte studier med samtidig behandling av pasienter med ezetimib og et statin, er det sett påfølgende økning i transaminaser ($\geq 3 \times$ øvre normalverdi [ULN]). Når Ezetimib Medical Valley gis samtidig med et statin, bør leverfunksjonsprøver tas ved oppstart av behandlingen og i henhold til anbefalingene for statinet (se punkt 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 = 9067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9077). I løpet av en oppfølgingsperiode på median 6,0 år var forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times$ ULN) 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se punkt 4.8).

I en kontrollert klinisk studie hvor over 9000 pasienter med kronisk nyresykdom ble randomisert til å få ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg daglig (n = 4650) eller placebo (n = 4620) (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. Rabdomyolyse er 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 kreatinfosfokinase-nivå (CPK-nivå) > 10 ganger ULN må pasienter som tar Ezetimib Medical Valley, eventuelt statiner og andre av disse midlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. Alle pasienter som starter behandling med Ezetimib Medical Valley bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlig muskelsmerter, 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 = 9067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9077). I løpet av en median oppfølgingsperiode på 6 år var forekomsten av myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin. Myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum ≥ 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 CK i serum ≥ 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 punkt 4.8).

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik 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 punkt 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 studert (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

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

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

Fibrater

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

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

Ciklosporin

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

Antikoagulantia

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

Hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) 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-enzymene. 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, orale 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 av ezetimib. 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 Medical Valley til kolestyramin kan derfor minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Fibrater

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

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

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

Bruk av ezetimib 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 Medical Valley 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 frisk kontrollgruppe fra en annen studie (n = 17) som brukte ezetimib alene. I en annen studie ble det sett 12 ganger høyere eksponering for ezetimib hos én 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 en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Forsiktighet bør utvises når behandling med Ezetimib Medical Valley startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin. Konsentrasjonen av ciklosporin bør overvåkes hos pasienter som bruker Ezetimib Medical Valley 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 International Normalised Ratio (INR) hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetimib Medical Valley gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler som kumarin eller fluindion bør INR overvåkes hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet

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

Amming

Ezetimib Medical Valley 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

Det foreligger ingen kliniske data 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 undersøkelser 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 10 mg ezetimib gitt daglig som monoterapi til 2396 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 bivirkninger ble observert hos pasienter som ble behandlet med ezetimib (n = 2396) og med høyere forekomst enn med placebo (n = 1159) eller hos pasienter som ble behandlet med ezetimib sammen med et statin (n = 11308) og med større forekomst enn med et statin gitt alene (n = 9361). Bivirkninger etter markedsføring er basert på rapporter vedrørende ezetimib administrert alene eller med et statin. Bivirkninger observert i kliniske studier av referanselegemidlet (som monoterapi eller samtidig administrert med statin) eller referansemedisin rapportert fra bruk etter markedsføring, enten administrert alene eller sammen med et statin, er oppført i tabell 1. Disse reaksjonene er presentert etter systemorganklasse og etter frekvens.

Frekvensene defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra 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	abdominalsmarter, 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	brystsmarter, smerter, asteni, perifert ødem
Undersøkelser	
Vanlige	økt ALAT og/eller ASAT
Mindre vanlige	økt CK i blod, økt gammaglutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest

Ezetimib Medical Valley gitt sammen med fenofibrat:
Gastrointestinale sykdommer: abdominalsmarter (vanlige).

I en dobbelblind og placebokontrollert, klinisk multisenterstudie med pasienter med kombinert hyperlipidemi ble 625 pasienter behandlet opptil 12 uker og 576 opptil ett år. I denne studien ble 172 pasienter ferdig med 12 ukers behandling med ezetimib og fenofibrat, og 230 pasienter behandlet med ezetimib og fenofibrat (inkludert 109 som brukte ezetimib alene de 12 første ukene) fullførte ett år med behandling. Denne studien var ikke designet for å sammenligne grupper med sjeldne bivirkninger. Forekomsten (95 % konfidensintervall) av klinisk betydningsfulle forhøyede ($> 3 \times$ ULN, påfølgende målinger) i serumtransaminaseverdier var 4,5 % (1,9; 8,8) og 2,7 % (1,2; 5,4) for henholdsvis fenofibrat monoterapi og ezetimib gitt sammen med fenofibrat, justert for eksponering av

behandlingen. Tilsvarende forekomst av kolecystektomi var 0,6 % (0,0; 3,1) og 1,7 % (0,6; 4,0) for henholdsvis fenofibrat 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 målinger) 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 målinger) 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 = 9067, hvorav 6 % ble opptitrert til ezetimib/simvastatin 10/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n = 9077, 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, og myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum $\geq 10 \times \text{ULN}$ eller to påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og $< 10 \times \text{ULN}$. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum $\geq 10 \times \text{ULN}$ med påvist nyreskade, $\geq 5 \times \text{ULN}$ og $< 10 \times \text{ULN}$ i to påfølgende tilfeller med påvist nyreskade eller CK $\geq 10\,000 \text{ IE/l}$ uten påvist nyreskade. Forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4). Bivirkninger relatert til galleblære ble rapportert hos henholdsvis 3,1 % og 3,5 % av pasientene allokert til ezetimib/simvastatin og simvastatin. Forekomsten av sykehusinnleggelser for kolecystektomi var 1,5 % i begge behandlingsgrupper. Kreft (definert som enhver ny malignitet) ble i løpet av studien diagnostisert med en forekomst på henholdsvis 9,4 % og 9,5 %.

Pasienter med kronisk nyresykdom

I SHARP-studien («the Study of Heart and Renal Protection») (se pkt. 5.1), som omfattet over 9000 pasienter behandlet med en bestemt dose 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 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 ($> 3 \times \text{ULN}$) 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. I denne studien var det ingen statistisk signifikant økning i forekomsten av prespesifiserte bivirkninger, inkludert kreft (9,4 % for ezetimib i kombinasjon med simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitt, kolecystektomi eller komplikasjoner av gallesten eller pankreatitt.

Laboratorieverdier

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

I kliniske studier ble CPK $> 10 \times \text{ULN}$ rapportert hos 4 av 1674 (0,2 %) pasienter som fikk ezetimib som monoterapi, 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 et statin alene. Det var ikke flere med myopati eller rabdomyolyse forbundet med ezetimib sammenlignet med relevante kontrollgrupper (placebo eller statin alene) (se punkt 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 individer 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 orale enkeltdoser på 5000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3000 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 tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Ezetimib Medical Valley tilhører en klasse lipidsenkende midler som selektivt hemmer absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. Ezetimib Medical Valley er oralt aktiv 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). Målmolekylet for ezetimib er steroltransportøren, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren. Sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2 ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet Ezetimib Medical Valley 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 [^{14}C]-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 Medical Valley sammen med et statin er effektiv 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 forhøyet totalkolesterol, lipoprotein-kolesterol med lav tetthet (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider (TG) og økning av lipoprotein-kolesterol 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 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 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 (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 median for C-reaktivt protein med henholdsvis 10 % eller 0 % fra utgangsverdiene.

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 økning i HDL-kolesterol (3 %) sammenlignet med placebo. I tillegg hadde ezetimib ingen effekt på plasmakonsentrasjonene av de fettløselige vitaminene A, D og E, ingen effekt på protrombintid og, i likhet med andre lipidsenkende midler, påvirket ezetimib ikke adrenokortikal produksjon av steroidhormoner.

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (ENHANCE), ble 720 pasienter med 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. 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 simvastatin 80 mg alene økte IMT med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058 mm i de 2 årene studien varte (gjennomsnittlig halspulsåre IMT var ved baseline henholdsvis 0,68 mm og 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg reduserte LDL-kolesterol, total-C, Apo B og TG signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning for HDL-kolesterolet 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 reduserte ezetimib signifikant 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 sammenlignbar 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 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 bare simvastatin (alle doser). Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbar 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 de pasientene som fikk simvastatin 40 mg (25 %). I uke 53, på slutten av den åpne forlengelsen av studien, var effektene på lipidparametrene opprettholdt.

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med doser av simvastatin høyere enn 40 mg daglig har ikke blitt undersøkt hos pasienter fra 10 til 17 år. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med simvastatin er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter < 10 år. Langtidseffekt av behandling med ezetimib på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter under 17 år.

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT-studien) var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie med 18 144 pasienter inkludert innen 10 dager etter sykehusinnleggelse for 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 ($n = 9067$) eller simvastatin 40 mg ($n = 9077$) med en oppfølgingsperiode på median 6,0 år.

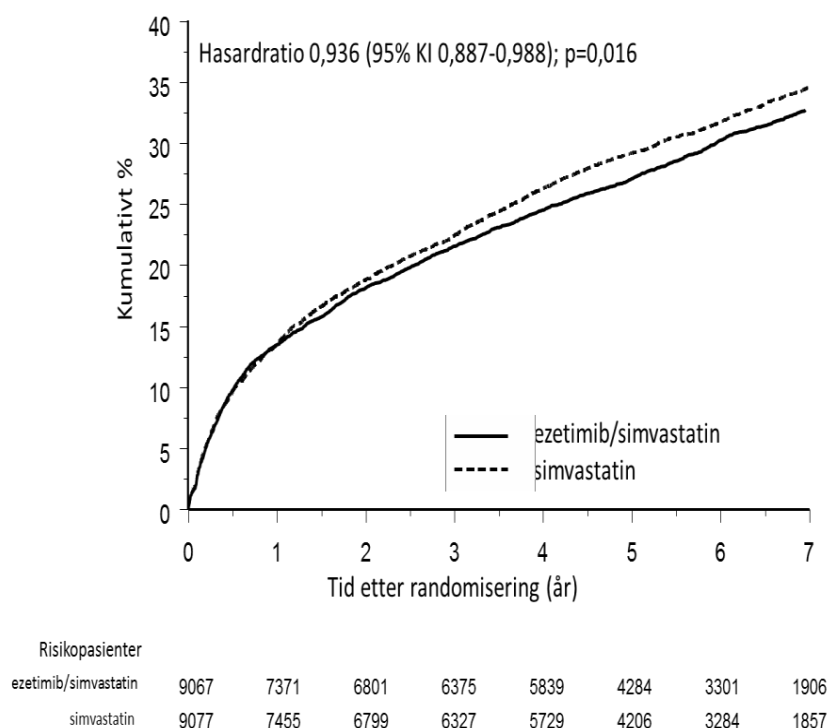
Pasientene hadde gjennomsnittsalder 63,6 år, 76 % var menn, 84 % var hvite og 27 % var diabetikere. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol på tidspunkt for den studiekvalifiserende hendelsen var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for pasienter som allerede brukte lipidsenkende behandling ($n = 6390$) og 101 mg/dl (2,6 mmol/l)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

Det primære endepunktet var en samling bestående av kardiovaskulær død, alvorlige koronare hendelser (major coronary events, MCE, definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI), dokumentert ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre som inntraff minst 30 dager etter tildeling av randomisert behandling) og ikke-dødelig slag. Studien viste at behandling med ezetimib, når det gis 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 simvastatin alene (relativ risikoreduksjon 6,4 %, $p = 0,016$). Det primære endepunktet inntraff hos 2572 av 9067 pasienter (7-årig Kaplan-Meier (KM)-rate 32,72 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og 2742 av 9077 pasienter (7-årig KM-rate 34,67 %) i gruppen som fikk simvastatin alene. (Se figur 1 og tabell 2.) Denne økte nytteverdien er forventet å være tilsvarende ved samtidig bruk av andre statiner som er vist å være effektive til risikoreduksjon av kardiovaskulære hendelser. Total dødelighet var uendret i denne høyrisikogruppen (se tabell 2).

Resultatene viste en generell nytteverdi for alle typer slag, men det var imidlertid en liten, ikke-signifikant økning i hjerneblødning i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen som fikk simvastatin alene (se tabell 2). Risiko for hjerneblødning ved samtidig 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, rase, sykehistorie med diabetes mellitus, lipidnivåer ved baseline, tidligere statinbehandling, tidligere slag og hypertensjon

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



Tabell 2
Alvorlige kardiovaskulære hendelser sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i IMPROVE-IT

<u>Resultat</u>	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg ^a		Simvastatin 40 mg ^b		Hasardratio (95 % KI)	p-verdi
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primært sammensatt effektendepunkt						
(kardiovaskulær (CV) død, alvorlige koronare hendelser og ikke-dødelig slag)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundære sammensatte effektendepunkters						
CHD død, ikke-dødelig MI, koronar hasterevaskularisering etter 30 dager	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
MCE, ikke-dødelig slag, død (alle)	3089	38,65%	3246	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	2716	34,49%	2869	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%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering etter 30 dager	1690	21,84%	1793	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%	1118	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	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-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 utført på 9438 pasienter med kronisk nyresykdom hvorav en tredel var i dialyse ved baseline. Totalt 4650 pasienter ble allokert til en bestemt dose med ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg og 4620 til placebo, med median oppfølging i 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 simvastatin 20 mg alene og 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» (Major vascular events = MVE; definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI) eller hjarterelatert død, slag eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre) bare hos de pasientene som i starten ble randomisert til ezetimib i kombinasjon med simvastatin (n = 4193) eller placebogruppene (n = 4191). Sekundære analyser inkluderte den samme sammensetningen analysert for hele kohorten randomisert (ved studie baseline eller etter ett år) til ezetimib i kombinasjon med simvastatin (n = 4650) eller placebo (n = 4620) 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).

Imidlertid gjorde ikke studiedesignet det mulig å evaluere effektbidraget 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 med ikke-signifikant, numerisk forskjell i favør av ezetimib i kombinasjon med simvastatin for ikke-dødelig MI og hjarterelatert død.

Tabell 3
Alvorlige vaskulære hendelser sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i SHARP^a

Resultat	Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Riskoratio (95% CI)	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
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
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, i 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, og 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 diagnose på HoFH, som allerede fikk atorvastatin eller simvastatin (40 mg), med eller uten samtidig LDL-aferese. Ezetimib gitt sammen med atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) ga en signifikant reduksjon av LDL-kolesterol på 15 % sammenlignet med å øke dosen av simvastatin eller atorvastatin monoterapi fra 40 til 80 mg.

Aortastenose

Studien «Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS)» var en dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie med median varighet på 4,4 år gjennomført hos 1873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert med Doppler-måling 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, 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 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 (risikoratio i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin, 0,96; 95 % KI, 0,83 til 1,12, $p = 0,59$). Utskifting av aortaventiler ble utført hos 267 pasienter (28,3 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og hos 278 pasienter (29,9 %) i gruppen som fikk placebo (risikoratio 1,00; 95 % KI, 0,84 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 ($n = 187$) (risikoratio 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 i den større SHARP-studien ikke var forskjell i det totale antallet krefttilfeller (438 i ezetimib/simvastatin mot 439 i placebogruppen). I tillegg var det totale antallet pasienter med enhver ny malignitet ikke signifikant forskjellig i IMPROVE-IT-studien (853 i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin mot 863 i gruppen som fikk simvastatin). Dette gjorde at funnene i SEAS-studien ikke kunne verifiseres verken av SHARP eller IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert 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. 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 orale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletter. Ezetimib Medical Valley kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter oral 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 gjenvunnet i henholdsvis feces og urin over en 10 dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporebare nivåer av radioaktivitet i plasma.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrike pasienter

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-kolesterol-reduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med Ezetimib Medical Valley. 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 friske individer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. På grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig (Child Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon anbefales ikke Ezetimib Medical Valley til disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkeltdose på 10 mg ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n = 8$; gjennomsnittlig $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 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 Medical Valley. 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 ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ettårsstudie med hunder med doser opptil 300 mg/kg/dag, ikke sett noen økning i forekomsten av gallestein eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelsen av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

I studier hvor ezetimib og statiner ble gitt samtidig, var de toksiske effektene som ble sett, i hovedsak de som typisk observeres i sammenheng med statiner. Noen av de toksiske effektene var mer uttalt enn det som er sett ved behandling med statiner alene. Dette skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Ingen slike interaksjoner forekom i de kliniske studiene. Myopatiser 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 til 2000 ganger AUC-nivået for de aktive metabolittene).

I en serie med *in vivo*- og *in vitro*-tester viste ezetimib, gitt alene eller sammen med statiner, ikke gentoksisk potensial. 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 passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1000 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 embryonale effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Kopovidon
Krysspovidon
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomtrykksblistere med klar triplex (PVC/PE/PVDC) / aluminium i pakker på 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 112, eller 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11117

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

05.01.2018 / 22.05.2022

10. OPPDATERINGSDATO

02.12.2021