

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ezetimibe Zentiva 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg ezetimib.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 79 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita, avlånga tabletter, längd ca 8 mm, bredd ca 4 mm, släta på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär hyperkolesterolemi

Ezetimibe Zentiva, samadministrerat med HMG – CoA-reduktashämmare (statin) är indicerat som tilläggsterapi till diet hos patienter med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) som inte är adekvat kontrollerade med enbart en statin.

Ezetimibe Zentiva i monoterapi är indicerat som tilläggsterapi till diet hos patienter med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär), hos vilka en statin anses olämplig eller inte tolereras.

Prevention av kardiovaskulära händelser

Ezetimibe Zentiva är indicerat för att minska risken för kardiovaskulära händelser (se avsnitt 5.1) hos patienter med kranskärslsjukdom (CHD) som har akut koronarsyndrom (AKS) i sjukdomshistorien. Ezetimibe Zentiva kan läggas till redan insatt statinbehandling eller sättas in samtidigt som statinbehandling påbörjas.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetimibe Zentiva samadministrerad med en statin är indicerat som tilläggsterapi till diet hos patienter med HoFH. Annan kompletterande behandling (t.ex. LDL-afäres) kan ges.

4.2 Dosering och administreringssätt

Patienten bör få lämplig lipidsänkande diet och fortsätta med denna diet under behandlingen med Ezetimibe Zentiva.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 1 Ezetimibe Zentiva 10 mg tablett dagligen. När Ezetimibe Zentiva läggs till en statin, bör antingen den angivna vanliga startdosen av den aktuella statinen eller den redan inställda högre statindosen bibehållas. I dessa fall bör doseringsanvisningarna för den aktuella statinen konsulteras.

Patienter med CHD som har AKS i sjukdomshistorien

För att ytterligare minska risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med CHD och AKS i sjukdomshistorien, kan Ezetimibe Zentiva 10 mg samadministreras med en statin som har beprövad positiv kardiovaskulär effekt.

Kombinationsbehandling med gallsyrabindare

Dosering av Ezetimibe Zentiva bör ske antingen ≥ 2 timmar före eller ≥ 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Inledande av behandling måste ske under översyn av en specialist.

Barn och ungdomar ≥ 6 år: Säkerhet och effekt för ezetimib hos barn mellan 6 och 17 år har inte fastställts. Aktuella tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

När Ezetimibe Zentiva samadministreras med en statin, bör man ta hjälp av statinens doseringsanvisning för barn.

Barn < 6 år: Säkerhet och effekt för ezetimib för barn < 6 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (5 till 6 på Child-Pugh-skalan). Ezetimibe Zentiva rekommenderas inte för patienter med måttligt (7 till 9 på Child-Pugh-skalan) eller kraftigt (> 9 på Child-Pugh-skalan) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Oral administreringsväg. Ezetimibe Zentiva kan administreras när som helst på dygnet, med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- När Ezetimibe Zentiva samadministreras med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

- Terapi med Ezetimibe Zentiva samadministrerad med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning.
- Ezetimibe Zentiva samadministrerad med en statin är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom eller oförklarade, ständigt förhöjda serumhalter av transaminaser.

4.4 Varningar och försiktighet

När Ezetimibe Zentiva samadministreras med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

Leverenzymmer

I kontrollerade studier av patienter som samadministrerats med ezetimib och en statin, observerades konsekutiva transaminashöjningar ($\geq 3 \times$ den övre normalgränsen [ULN]). När Ezetimibe Zentiva samadministreras med en statin bör leverfunktionstester utföras när behandlingen påbörjas och enligt rekommendationerna för den aktuella statinen (se avsnitt 4.8).

I IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), randomiserades 18 144 patienter med CHD och AKS i sjukdomshistorien till att få antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg dagligen (n=9 067) eller simvastatin 40 mg dagligen (n=9 077). Under en median uppföljningsperiod på 6,0 år, var förekomsten av konsekutiva transaminashöjningar ($\geq 3 \times$ ULN) 2,5 % för ezetimib/simvastatin och 2,3 % för simvastatin (se avsnitt 4.8).

I en kontrollerad klinisk studie där över 9 000 patienter med kronisk njursjukdom (CKD) randomiserades till att få ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen (n=4 650) eller placebo (n=4 620) (median uppföljningsperiod på 4,9 år) var incidensen av konsekutiva transaminashöjningar ($> 3 \times$ ULN) 0,7 % för ezetimib kombinerat med simvastatin och 0,6 % för placebo (se avsnitt 4.8).

Skelettmuskulatur

Fall av myopati och rhabdomyolys har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ezetimibe. De flesta patienter som utvecklade rhabdomyolys behandlades med en statin och ezetimibe samtidigt. Rhabdomyolys har emellertid endast rapporterats i mycket sällsynta fall då ezetimib givits som monoterapi och i mycket sällsynta fall då ezetimib givits som tillägg till andra preparat som är kända för att vara förenade med en förhöjd risk för rhabdomyolys. Om myopati misstänks på grund av muskelsymtom eller bekräftas genom ett kreatinfosfokinasvärde (CPK) på > 10 gånger den övre normalgränsen (ULN), ska Ezetimibe Zentiva och eventuell statin eller annat sådant preparat som samadministreras till patienten omgående sättas ut. Alla patienter som påbörjar behandling med Ezetimibe Zentiva ska upplysas om risken för myopati och uppmanas att omedelbart rapportera oförklarad smärta, ömhet eller svaghet i muskler (se avsnitt 4.8).

I IMPROVE-IT, randomiserades 18 144 patienter med CHD och AKS i sjukdomshistorien till antingen ezetimib/simvastatin 10mg/40 mg dagligen (n=9 067) eller simvastatin 40 mg dagligen (n=9 077). Under en median uppföljningsperiod på 6,0 år, var incidensen av myopati 0,2 % för ezetimib/simvastatin och 0,1 % för simvastatin. Myopati definierades som oförklarad svaghet eller smärta i muskler och med ett CK i serum $\geq 10 \times$ ULN eller 2 konsekutiva observationer av CK ≥ 5 och $< 10 \times$ ULN. Incidensen av rhabdomyolys var 0,1 %

för ezetimib/simvastatin och 0,2 % för simvastatin. Rhabdomyolys definierades som oförklarad svaghet eller smärta i muskler med CK i serum $\geq 10 \times \text{ULN}$ med tecken på njurskada, $\geq 5 \times \text{ULN}$ och $< 10 \times \text{ULN}$ vid 2 konsekutiva tillfällen med tecken på njurskada eller CK $\geq 10\,000 \text{ IU/l}$ utan några tecken på njurskada (se avsnitt 4.8).

I en kontrollerad klinisk studie där över 9 000 patienter med CKD randomiserades till ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen (n=4 650) eller placebo (n=4 620) (median uppföljningsperiod på 4,9 år) var incidensen av myopati/rhabdomyolys 0,2 % för ezetimib kombinerat med simvastatin och 0,1 % för placebo (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Då effekterna av ökad exponering av ezetimib hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion inte är kända, rekommenderas inte Ezetimibe Zentiva till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av ezetimib hos patienter i åldern 6 till 10 år med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi har utvärderats i en 12-veckors placebokontrollerad klinisk studie. Effekten av ezetimib under behandlingsperioder > 12 veckor har inte studerats i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Ezetimib har inte studerats hos patienter yngre än 6 år (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Säkerhet och effekt av ezetimib samadministrerat med simvastatin hos patienter i åldern 10 till 17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) har utvärderats i en kontrollerad klinisk studie på unga pojkar (Tannerstadium II och därefter) och på flickor minst 1 år efter menarke.

I denna begränsade kontrollerade studie sågs i allmänhet inga mätbara effekter på tillväxt och sexuell mognad hos unga pojkar eller flickor eller någon effekt på menstruationscykelns längd hos flickor. Effekten av ezetimib på tillväxt och sexuell mognad under en behandlingstid > 33 veckor har dock inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Säkerhet och effekt av ezetimib samadministrerat med simvastatin i doser över 40 mg dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år.

Säkerhet och effekt av ezetimib samadministrerat med simvastatin har inte studerats hos barn < 10 år (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Långtidseffekten av behandling med ezetimib hos patienter under 17 år för att sänka morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats.

Fibrater

Säkerhet och effekt för ezetimib samadministrerat med fibrater har inte fastställts.

Om kolelitiasis misstänks hos en patient som behandlas med ezetimib och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandling utsättas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Ciklosporin

Försiktighet bör iakttagas vid insättande av ezetimib under behandling med ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationerna bör övervakas hos patienter som får Ezetimibe Zentiva och ciklosporin (se avsnitt 4.5).

Antikoagulantia

Om Ezetimibe Zentiva ges under pågående behandling med warfarin, någon annan antikoagulant i kumaringruppen eller fluindion bör INR (International Normalised Ratio) övervakas noggrant (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prekliniska studier har visat att ezetimib inte inducerar läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzym. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan ezetimib och läkemedel som visats metaboliseras av cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 och 3A4 eller N-acetyltransferas.

I kliniska interaktionsstudier hade ezetimib ingen effekt på farmakokinetiken för dapson, dextrometorfan, digoxin, orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam vid samadministrering. När cimetidin samadministrerades med ezetimib hade det ingen effekt på biotillgängligheten för ezetimib.

Antacida

Samadministrering av antacida minskade absorptionshastigheten för ezetimib, men hade ingen effekt på biotillgängligheten för ezetimib. Den minskade absorptionshastigheten anses inte vara kliniskt signifikant.

Kolestyramin

Vid samadministrering med kolestyramin minskade medelvärdet för arean under kurvan (AUC) för total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med cirka 55 %. Den ytterligare sänkningen av LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) genom tillägg av ezetimib till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Fibrater

Hos patienter som ges fenofibrat och ezetimib, bör läkare vara medvetna om möjlig risk för kolelitiasis och gallblåsesjukdom (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Vid misstanke om kolelitiasis hos en patient som får ezetimib och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandling utsättas (se avsnitt 4.8).

Vid samadministrering av fenofibrat eller gemfibrozil sågs en måttlig ökning av totalkoncentrationen av ezetimib (med ca 1,5 respektive 1,7 gånger).

Samadministrering av ezetimib med andra fibrater har inte studerats.

Fibrater kan öka kolesterolutsöndringen i gallan, vilket kan leda till kolelitiasis. I djurstudier höjde ezetimib ibland kolesterolhalten i gallan, men inte hos alla djurarter (se avsnitt 5.3). En litogen risk förenad med terapeutisk användning av ezetimib kan inte uteslutas.

Statiner

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när ezetimib samadministrerades med atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin eller rosuvastatin.

Ciklosporin

I en studie med 8 njurtransplanterade patienter med kreatininclearance >50 ml/min och inställda på en fast dos ciklosporin resulterade en engångsdos på 10 mg ezetimib i en förhöjning av AUC-medelvärdet för total ezetimib med 3,4 gånger (från 2,3 till 7,9 gånger) jämfört med en frisk kontrollgrupp från en annan studie (n=17) som enbart fick ezetimib. I en annan studie uppvisade en njurtransplanterad patient med kraftigt nedsatt njurfunktion och som fick ciklosporin och flera andra läkemedel en 12 gånger högre exponering för total ezetimib jämfört med samtidiga kontroller som fick enbart ezetimib. I en korsstudie med 2 behandlingsperioder fick 12 friska försökspersoner ezetimib 20 mg dagligen i 8 dagar och en enkeldos om 100 mg ciklosporin dag 7. Detta resulterade i en genomsnittlig ökning på 15 % (från 10 % minskning till 51 % ökning) för ciklosporins AUC jämfört med då enbart en engångsdos om 100 mg ciklosporin gavs. Det har inte utförts någon kontrollerad studie avseende effekten på ciklosporinexponering vid samadministrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplantationspatienter. Försiktighet ska iakttas när ezetimib sätts in hos patienter som står på ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationen ska övervakas hos patienter som får ezetimib och ciklosporin (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia

Samadministrering av ezetimib (10 mg en gång dagligen) hade ingen signifikant påverkan på biotillgängligheten av warfarin och protrombintiden i en studie på 12 friska män. Efter marknadsintroduktionen har det dock kommit rapporter om ökat INR hos patienter som fått ezetimib som tillägg till warfarin eller fluindion. Om ezetimib ges under pågående behandling med warfarin eller något annat antikoagulantium i kumaringruppen eller fluindion, bör INR övervakas noga (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ezetimibe Zentiva samadministrerat med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.3). Se produktresumén för den aktuella statinen.

Graviditet

Ezetimibe Zentiva bör endast ges till gravida kvinnor om det är absolut nödvändigt. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande användning av ezetimib under graviditet. Djurstudier med ezetimib i monoterapi har inte visat några tecken på direkt eller indirekt skadliga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Ezetimibe Zentiva bör inte användas under amning. Studier på råttor har visat att ezetimib utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om ezetimib utsöndras i bröstmjolk hos människa.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga från kliniska studier avseende effekten av ezetimib på fertilitet hos människa. Ezetimib hade ingen effekt på han- och honrättors fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte utförts några studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det dock tas hänsyn till att yrsel har rapporterats.

4.8 Biverkningar

Tabellista med biverkningar (kliniska studier och erfarenheter efter godkännandet för försäljning)

I kliniska studier som varade i upp till 112 veckor administrerades dagligen 10 mg ezetimib ensamt hos 2 396 patienter, med en statin hos 11 308 patienter eller med fenofibrat hos 185 patienter. Biverkningarna var vanligtvis lindriga och övergående. Den totala förekomsten av biverkningar var jämförbar mellan ezetimib och placebo. Antalet utsättningar på grund av biverkningar var jämförbara för ezetimib och placebo.

Ezetimib administrerad ensamt eller samadministrerad med en statin:

Följande biverkningar observerades hos patienter som enbart fick ezetimib (n=2 396) och förekom oftare än hos patienter som fick placebo (n=1 159) eller hos patienter som samadministrerades med ezetimib och en statin (n=11 308) och förekom oftare än hos patienter som enbart fick en statin (n=9 361). Biverkningar efter godkännandet för försäljning hämtades från rapporter om ezetimib som administrerats ensamt eller med en statin.

Biverkningar som observerats i kliniska studier av ezetimib (som monoterapi eller tillsammans med en statin) eller rapporter från användning efter godkännandet av ezetimib givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin är listade i Tabell 1. Biverkningar redovisas efter organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	trombocytopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	överkänslighet, inkluderande hudutslag; urtikaria; anafylaxi och angioödem
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	minskad aptit
Psykiska störningar	

Ingen känd frekvens	depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	parestesi
Ingen känd frekvens	yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga	värmeevallning; hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	hosta
Ingen känd frekvens	dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga	buksmärta; diarré; flatulens
Mindre vanliga	dyspepsi; gastroesofageal refluxsjukdom; illamående; muntorrhet; gastrit
Ingen känd frekvens	pankreatit, förstoppning
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	hepatit; kolelitis; kolecystit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	klåda, utslag, urtikaria
Ingen känd frekvens	erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	myalgi
Mindre vanliga	artralgi; muskelspasmer; nacksmärta; ryggsmärta; muskelsvaghet; smärta i extremitet
Ingen känd frekvens	myopati/rabdomyolys (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	trötthet
Mindre vanliga	bröstsmärta; smärta; asteni; perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga	förhöjt ALAT och/eller ASAT
Mindre vanliga	förhöjt CPK i blodet; förhöjt gammaglutamyltransferas, onormalt leverfunktionstest

Ezetimib samadministrerat med fenofibrat:

Magtarmkanalen: buksmärta (vanliga).

I en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie hos patienter med blandad hyperlipidemi fick 625 patienter upp till 12 veckors behandling och 576 patienter upp till 1 års behandling. I denna studie fullföljde 172 patienter 12 veckors behandling med

ezetimib och fenofibrat och 230 patienter fullföljde 1 års behandling med ezetimib och fenofibrat (inklusive 109 patienter som enbart fick ezetimib de första 12 veckorna). Denna studie var inte utformad för att jämföra behandlingsgrupperna med avseende på ovanliga händelser. Förekomst (95 % KI) av kliniskt viktiga förhöjningar ($>3 \times \text{ULN}$ i konsekutivt) av serumtransaminaser var 4,5 % (1,9; 8,8) för monoterapi med fenofibrat och 2,7 % (1,2; 5,4) för ezetimib samadministrerat med fenofibrat, justerat för behandlingsexponeringarna. Motsvarande förekomst av kolecystektomi var 0,6 % (0,0; 3,1) för monoterapi med fenofibrat och 1,7 % (0,6; 4,0) för ezetimib samadministrerat med fenofibrat (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrik population (6 till 17 års ålder)

I en studie på barn (i åldern 6 till 10 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi (n=138) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, konsekutivt) hos 1,1 % (1 patient) i gruppen med ezetimibpatienter jämfört med 0 % i placebogruppen. Det fanns inga förhöjda CPK-värden ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Inga fall av myopati rapporterades.

I en separat studie på ungdomar (i åldern 10 till 17 år) med HeFH (n=248) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, konsekutivt) hos 3 % (4 patienter) i patientgruppen som fick ezetimib/simvastatin jämfört med 2 % (2 patienter) gruppen som fick simvastatin i monoterapi. För förhöjda värden av CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) var motsvarande siffror 2 % (2 patienter) respektive 0 %. Inga fall av myopati rapporterades.

Dessa studier lämpade sig inte för jämförelse av sällsynta biverkningar.

Patienter med kranskärslssjukdom och med AKS i sjukdomshistorien

I IMPROVE-IT-studien (se avsnitt 5.1), som omfattade 18 144 patienter som behandlades med antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n=9 067; varav 6 % upptitrerades till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n=9 077; varav 27 % upptitrerades till simvastatin 80 mg), var säkerhetsprofilen likartad under en median uppföljningsperiod på 6,0 år. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % hos patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin och 10,1 % hos patienter som behandlades med simvastatin. Incidensen av myopati var 0,2 % för ezetimib/simvastatin och 0,1 % för simvastatin. Myopati definierades som oförklarad svaghet eller smärta i muskler med ett serum CK $\geq 10 \times \text{ULN}$ eller 2 konsekutiva observationer av CK ≥ 5 och $<10 \times \text{ULN}$. Incidensen av rhabdomyolys var 0,1 % för ezetimib/simvastatin och 0,2 % för simvastatin. Rhabdomyolys definierades som oförklarad svaghet eller smärta i muskler med ett serum CK $\geq 10 \times \text{ULN}$ med tecken på njurskada, $\geq 5 \times \text{ULN}$ och $<10 \times \text{ULN}$ vid 2 konsekutiva tillfällen med tecken på njurskada eller CK $\geq 10\,000 \text{ IU/l}$ utan några tecken på njurskada. Förekomsten av konsekutiva transaminashöjningar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) var 2,5 % för ezetimib/simvastatin och 2,3 % för simvastatin (se avsnitt 4.4). Biverkningar relaterade till gallblåsan rapporterades hos 3,1 % jämfört med 3,5 % hos patienterna som fick ezetimib/simvastatin respektive simvastatin. Förekomsten av sjukhusvistelse på grund av kolecystektomi var 1,5 % i båda behandlingsgrupperna. Cancer (definierat som alla nya maligniteter) diagnostiserades under studien hos 9,4 % respektive 9,5 %.

Patienter med CKD

I Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (se avsnitt 5.1) med över 9 000 patienter som behandlades med en bestämd dos av ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen (n=4 650) eller placebo (n=4 620) var säkerhetsprofilerna jämförbara under en median uppföljningsperiod på 4,9 år. I denna studie registrerades endast allvarliga biverkningar samt avbrytande av studien på grund av biverkningar. Frekvensen för

avbrytande av studien var jämförbar (10,4 % hos patienter behandlade med ezetimib kombinerat med simvastatin, 9,8 % hos patienter som fick placebo). Förekomsten av myopati/rhabdomyolys var 0,2 % hos patienter behandlade med ezetimib kombinerat med simvastatin och 0,1 % hos patienter som fick placebo. Konsekutiva transaminashöjningar ($>3 \times \text{ULN}$) förekom hos 0,7 % av patienterna behandlade med ezetimib kombinerat med simvastatin jämfört med 0,6 % av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4). I denna studie fanns ingen statistisk signifikant ökning av förekomsten pre-specificerade biverkningar, inklusive cancer (9,4 % för ezetimib kombinerat med simvastatin, 9,5 % för placebo), hepatit, kolecystektomi, eller komplikationer efter gallsten eller pankreatit.

Laboratorievärden

I kontrollerade kliniska prövningar av monoterapi var förekomsten av kliniskt relevanta förhöjningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ konsekutivt) jämförbart för ezetimib (0,5 %) och placebo (0,3 %). I studier av kombinationsbehandling var förekomsten 1,3 % hos patienter som behandlades med ezetimib samadministrerat med en statin och 0,4 % hos patienter som endast behandlades med en statin. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymptomatiska och var inte förenade med kolestas. De återgick till utgångsvärdet efter avbruten eller fortsatt behandling (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier rapporterades CPK $>10 \times \text{ULN}$ hos 4 av 1 674 (0,2 %) patienter som enbart fick ezetimib jämfört med 1 av 786 (0,1 %) patienter som fick placebo och 1 av 917 (0,1 %) patienter som samadministrerades med ezetimib och en statin jämfört med 4 av 929 (0,4 %) patienter som enbart fick en statin. Det fanns ingen ökad förekomst av myopati eller rhabdomyolys som kunde kopplas till ezetimib jämfört med den relevanta kontroll-armen (placebo eller enbart statin) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I kliniska studier tolererades administrering av 50 mg ezetimib/dag till 15 friska personer i upp till 14 dagar eller 40 mg/dag till 18 patienter med primär hyperkolesterolemi i upp till 56 dagar i allmänhet väl. Hos djur observerades ingen toxicitet efter enstaka orala doser ezetimib om 5 000 mg/kg till råttor och mus samt 3 000 mg/kg till hund.

Ett fåtal fall av överdosering med ezetimib har rapporterats; de flesta gav inte upphov till biverkningar. De rapporterade biverkningarna var inte allvarliga. I händelse av överdosering bör symptomatisk och understödande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar serumlipidnivåerna, ATC-kod: C10AX09

Verkningsmekanism

Ezetimib tillhör en ny klass lipidsänkande preparat som selektivt hämmar tarmens absorption av kolesterol och närbesläktade växtsteroler. Ezetimib är oralt aktivt och har en verkningsmekanism som skiljer sig från andra klasser av kolesterolsänkande preparat (t.ex. statiner, gallsyrabindare [resiner], fibrinsyraderivat och växtstanoler). Det molekylära målet för ezetimib är steroltransportören, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som svarar för upptaget av kolesterol och fytosteroler i tarmen.

Ezetimib verkar i tunntarmens tarmludd där det hämmar absorption av kolesterol, vilket minskar mängden tarmkolesterol som transporteras till levern; statiner minskar kolesterolsyntesen i levern och tillsammans ger dessa olika verkningsmekanismer en kompletterande kolesterolsänkning. I en klinisk 2-veckorsstudie av 18 patienter med hyperkolesterolemi hämmade ezetimib absorptionen av tarmkolesterol med 54 % jämfört med placebo.

Farmakodynamisk effekt

En serie prekliniska studier utfördes för att bestämma selektiviteten hos ezetimib vad gäller dess hämning av kolesterolabsorption. Ezetimib hämmade absorptionen av [^{14}C]-kolesterol utan effekt på absorptionen av triglycerider, fettsyror, gallsyror, progesteron, etinylestradiol eller de fettlösliga vitaminerna A och D.

Epidemiologiska studier har fastställt att kardiovaskulär morbiditet och mortalitet varierar proportionellt med nivån av total-C och LDL-C samt omvänt proportionellt mot HDL-C-nivån.

Behandling med ezetimib tillsammans med statiner är effektivt för att minska risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med CHD som har AKS i sjukdomshistorien.

Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade kliniska studier gav ezetimib, antingen som monoterapi eller tillsammans med en statin, en signifikant minskning av totalt kolesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG) samt en ökning av high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) hos patienter med hyperkolesterolemi.

Primär hyperkolesterolemi

I en dubbelblind, placebokontrollerad, 8-veckorsstudie randomiserades 769 patienter som redan stod på statinbehandling för hyperkolesterolemi som inte nått NCEP:s (National Cholesterol Education Program) LDL-C-mål (2,6 till 4,1 mmol/l [100 till 160 mg/dl] beroende på deras utgångsvärden), till antingen 10 mg ezetimib eller placebo i tillägg till den pågående statinbehandlingen.

Bland statinbehandlade patienter som inte nått LDL-C-målet vid studiens start (~82 %), nådde signifikant fler patienter som randomiserats till ezetimib målet för LDL-C vid studiens slut jämfört med patienter som randomiserats till placebo, 72 % respektive 19 %. Motsvarande sänkningar av LDL-C-halten var signifikant olika (25 % respektive 4 % för ezetimib jämfört med placebo). Dessutom gav ezetimib, när det gavs som tillägg till pågående

statinbehandling, en signifikant minskning av total-C, Apo B och TG och en minskning av HDL-C, jämfört med placebo. Ezetimib eller placebo som tillägg till statinbehandling reducerade medianhalten av C-reaktivt protein med 10 % respektive 0 % från utgångsvärdet.

I 2 dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade, 12-veckorsstudier med 1 719 patienter med primär hyperkolesterolemi, gav ezetimib 10 mg en signifikant sänkning av total-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) och TG (8 %), samt en ökning av HDL-C (3 %) jämfört med placebo. Ezetimib hade dessutom ingen effekt på plasmakoncentrationerna av de fettlösliga vitaminerna A, D och E, ingen effekt på protrombintiden och i likhet med andra lipidsänkande medel försämrade det inte binjurebarkens produktion av steroidhormoner.

I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad klinisk studie (ENHANCE) randomiserades 720 patienter med HeFH till ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg (n=357) eller simvastatin 80 mg (n=363) under 2 år. Det primära målet med studien var att undersöka effekten av kombinationsbehandlingen ezetimib/simvastatin på intima-media tjockleken (IMT) i halspulsådern jämfört med simvastatin i monoterapi. Effekten av denna surrogatmarkör på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har fortfarande inte visats.

Det primära effektmåttet, förändringen i genomsnittlig IMT av alla 6 halspulsådersegment, skiljde sig inte signifikant ($p=0,29$) mellan de 2 behandlingsgrupperna enligt mätning med ultraljud i B-mode. Med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg ensamt, ökade intima-media tjockleken med 0,0111 mm respektive 0,0058 mm under de två år studien pågick (genomsnittligt ursprungsvärde av halspulsåderns IMT var 0,68 mm respektive 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg sänkte LDL-C, total-C, Apo B och TG signifikant mer än simvastatin 80 mg. Den procentuella ökningen av HDL-C var likartad för de 2 behandlingsgrupperna. De biverkningar som rapporterades för ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg var förenliga med dess kända säkerhetsprofil.

Pediatrisk population

I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie randomiserades 138 patienter (59 pojkar och 79 flickor) i åldern 6 till 10 år (genomsnittsålder på 8,3 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 3,74 och 9,92 mmol/l, till antingen ezetimib 10 mg eller placebo under 12 veckor. Vid vecka 12 sänkte ezetimib signifikant total-C (-21 % jämfört med 0 %), LDL-C (-28 % jämfört med -1 %), Apo-B (-22 % jämfört med -1 %) och icke-HDL-C (-26 % jämfört med 0 %) jämfört med placebo. Resultaten för de 2 behandlingsgrupperna var jämförbara för TG och HDL-C (-6 % jämfört med 8 %, respektive 2 % jämfört med 1 %).

I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie randomiserades 142 pojkar (Tannerstadium II och därefter) och 106 postmenarkeala flickor i åldern 10 till 17 år (med en genomsnittsålder på 14,2 år) med HeFH och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 4,1 och 10,4 mmol/l. De fick antingen ezetimib 10 mg samadministrerat med simvastatin (10, 20 eller 40 mg) eller enbart simvastatin (10, 20 eller 40 mg) i 6 veckor, därefter ezetimib samadministrerat med 40 mg simvastatin eller enbart 40 mg simvastatin under efterföljande 27 veckor. Därefter gavs öppen behandling med ezetimib samadministrerat med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) under efterföljande 20 veckor.

Vecka 6 gav ezetimib samadministrerat med simvastatin (samtliga doser) en signifikant sänkning av total-C (38 % jämfört med 26 %), LDL-C (49 % jämfört med 34 %), Apo B

(39 % jämfört med 27 %) och icke-HDL-C (47 % jämfört med 33 %) jämfört med enbart simvastatin (samtliga doser). Resultaten för de 2 behandlingsgrupperna var likartade för TG och HDL-C (-17 % jämfört med -12 % respektive +7 % jämfört med +6 %). Vecka 33 var resultaten förenliga med de från vecka 6 och signifikant fler patienter som fick ezetimib och 40 mg simvastatin (62 %) nådde det idealiska målet i AAP:s NCEP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) jämfört med de som fick 40 mg simvastatin (25 %). Vecka 53, slutet av förlängningen den öppna studien, bibehölls effekterna på lipidparametrarna.

Säkerhet och effekt av ezetimib samadministrerat med simvastatin i doser över 40 mg dagligen har inte studerats hos pediatrika patienter i åldern 10 till 17 år. Säkerhet och effekt av ezetimib samadministrerat med simvastatin har inte studerats hos pediatrika patienter <10 års ålder.

Långtidseffekten av behandling med ezetimib hos patienter under 17 år för att sänka morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats.

Prevention av kardiovaskulära händelser

I IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie med 18 144 patienter som enrollades inom 10 dagar efter sjukhusvistelse för AKS, antingen akut hjärtinfarkt (MI) eller instabil angina (UA). Patienterna hade LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) vid tidpunkten för AKS om de inte hade fått lipidsänkande behandling och ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) om de hade fått lipidsänkande behandling. Alla patienter randomiserades 1:1 till att få antingen ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9 067) eller simvastatin 40 mg (n=9 077) med en median uppföljningsperiod på 6,0 år.

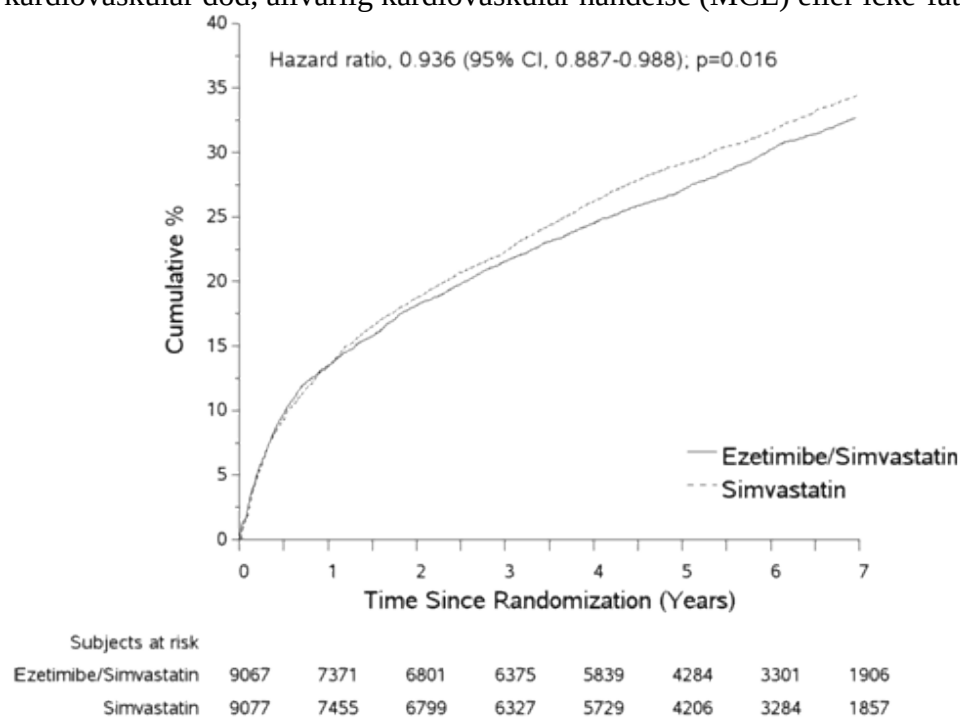
Patienterna hade en medelålder på 63,6 år, 76 % var män, 84 % var kaukasier och 27 % var diabetiker. Det genomsnittliga LDL-C-värdet vid tidpunkten för händelsen som kvalificerade patienterna för studien var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) för de med lipidsänkande behandling (n=6 390) och 101 mg/dl (2,6 mmol/l) för de utan tidigare lipidsänkande behandling (n=11 594). Före sjukhusvistelsen för AKS-händelsen som kvalificerade patienterna för studien, stod 34 % av patienterna på statinbehandling. Efter 1 år var det genomsnittliga LDL-C-värdet för patienter som fortsatte med behandlingen 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) för ezetimib/simvastatingruppen och 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) för simvastatin-monoterapigruppen. Lipidvärdena som hämtades vanligtvis för de patienter som stod kvar på studieläkemedlet.

Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser (definierade som icke-fatal MI, dokumenterad UA som krävde sjukhusvistelse eller alla koronara revaskulariseringsingrepp som gjordes minst 30 dagar efter den randomiserade behandlingen) samt icke-fatal stroke. Studien visade att ezetimib som tillägg till simvastatin gav en gradvis ökande positiv effekt då det minskade det primära effektmåttet sammansatt av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke jämfört med enbart simvastatin (relativ riskminskning på 6,4 %, $p=0,016$). Det primära effektmåttet förekom hos 2 572 av 9 067 patienter (7 års Kaplan-Meier [KM]-värde 32,72 %) i ezetimib/simvastatingruppen och 2 742 av 9 077 patienter (7 års KM-värde 34,67 %) i gruppen med enbart simvastatin. (Se figur 1 och tabell 2). Denna gradvis positiva effekt förväntas vara likvärdig med samadministrering av andra statiner som visats sig effektiva för att minska risken för kardiovaskulära händelser. Total mortalitet var oförändrad i denna högriskgrupp (se tabell 2).

Generellt sågs en positiv effekt på fall av stroke. Det var dock en liten icke-signifikant ökning av hemorragisk stroke i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med gruppen med enbart simvastatin (se tabell 2). Risken för hemorragisk stroke med ezetimib som samadministreras med mer potenta statiner i långtidsstudier avseende effekt har inte utvärderats.

Behandlingseffekten av ezetimib/simvastatin för många av subgrupperna var generellt i linje med de övergripande resultaten. Det gällde subgrupper baserade på kön, ålder, ras, medicinsk historik med avseende på diabetes mellitus, utgångsvärde för lipidnivåer, tidigare statinbehandling, tidigare stroke och högt blodtryck.

Figur 1: Effekten av ezetimib/simvastatin på det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, allvarlig kardiovaskulär händelse (MCE) eller icke-fatal stroke



Tabell 2: MCE per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i IMPROVE-IT

Resultat	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg ^a (N=9 067)		Simvastatin 40 mg ^b (N=9 077)		Risikkvot (95 % CI)	p-värde
	n	K-M (%) ^c	n	K-M (%) ^c		
Primärt sammansatt effektmått						
Kardiovaskulär död (CV), MCE och icke-fatal stroke	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundärt sammansatt effektmått						
Död i CHD, icke-fatal MI, akut koronar	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016

revaskularisering efter 30 dagar						
MCE, icke-fatal stroke, död (alla orsaker)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
CV död, icke-fatal MI, UA som krävde sjukhusvistelse, all revaskularisering, icke-fatal stroke	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)						
Kardiovaskulär död	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Icke-fatal MI	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
UA som krävde sjukhusvistelse	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronär revaskularisering efter 30 dagar	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Icke-fatal stroke	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Alla hjärtinfarkter (fatale och icke-fatale)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
All stroke (fatal och icke-fatal)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Icke-hemorragisk stroke ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorragisk stroke	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Död oberoende av orsak	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 % var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^b 27 % var upptitrerade till simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meier-skattning vid 7 år.

^d Inkluderar ischemisk stroke eller stroke av obestämmd typ.

Prevention av allvarliga vaskulära händelser (MVE) vid CKD

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie av 9 438 patienter med CKD, av vilka en tredjedel

stod på dialys vid studiestarten. Totalt allokerades 4 650 patienter till en bestämd dos av ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg och 4 620 till placebo och med en median uppföljningsperiod på 4,9 år. patienterna hade en medelålder på 62 år, 63 % var män, 72 % kaukasiska och 23 % diabetiker. För de patienter som inte stod på dialys var den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten i genomsnitt 26,5 ml/min/1,73 m². Det fanns inget inklusionskriterium för lipider. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 108 mg/dl. Efter 1 år, medräknat även de patienter som inte längre tog något studieläkemedel, sänktes LDL-C med 26 % med enbart simvastatin 20 mg i förhållande till placebo och 38 % med ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg.

Den primära jämförelsen, enligt SHARP:s protokoll, var en intention to treat-analys av MVE, definierat som icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd, stroke eller revaskulariseringsingrepp hos enbart de patienter som initialt randomiserades till ezetimib kombinerat med simvastatin (n=4 193) eller till placebogrupperna (n=4 191). Sekundära analyser inkluderade samma sammansatta effektmått analyserat i hela kohorten som randomiserades (vid studiestart eller vid år 1) till ezetimib kombinerat med simvastatin (n=4 650) eller placebo (n=4 620) samt analys av delkomponenterna av det sammansatta effektmåttet.

Den primära effektmåttanalysen visade att ezetimib kombinerat med simvastatin signifikant minskade risken för MVE (749 patienter med händelser i placebogruppen jämfört med 639 i gruppen som fick ezetimib kombinerat med simvastatin) med en relativ riskminskning på 16 % (p=0,001).

Med denna studiedesign gick det dock inte att särskilja effekten av ezetimib som monokomponent vad gäller dess effekt att signifikant minska risken för MVE hos patienter med kronisk njursjukdom.

De enskilda komponenterna i allvarliga kardiovaskulära händelser hos alla randomiserade patienter presenteras i tabell 3. Ezetimib kombinerat med simvastatin minskade signifikant risken för stroke och revaskulariseringar. Det fanns statistiskt icke-signifikanta numeriska skillnader till fördel för ezetimib kombinerat med simvastatin för icke-fatal hjärtinfarkt och hjärtdöd.

Tabell 3: MVE per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i SHARP^a

Resultat	Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Riskkvot (95 % KI)	P- värde
MVE	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77 , 0,94)	0,001
Icke-fatal MI	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66 , 1,05)	0,12
Hjärtdöd	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78 , 1,10)	0,38
All stroke	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66 , 0,99)	0,038
Icke-hemorragisk stroke	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60 , 0,94)	0,011
Hemorragisk stroke	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78 , 1,86)	0,40
All revaskularisering	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68 , 0,93)	0,004

Allvarlig aterosklerotisk händelse ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74 , 0,94)	0,002
---	--------------	--------------	--------------------	-------

^aIntention to treat-analys av alla SHARP-patienter randomiserade till ezetimib kombinerat med simvastatin eller placebo antingen vid studiestart eller vid år 1

^bAllvarlig aterosklerotisk händelse definierad som sammansättning av icke-fatal MI, hjärtdöd, icke-hemorragisk stroke eller revaskularisering

Den absoluta minskningen av LDL-kolesterol som uppnåddes med ezetimib kombinerat med simvastatin var lägre hos patienter med ett lägre LDL-C-utgångsvärde (<2,5 mmol/l) och hos patienter som fick dialys vid studiestart än för de andra patienterna och de motsvarande riskminskningarna i dessa 2 grupper var lägre.

HoFH

En dubbelblind randomiserad 12-veckorsstudie omfattade 50 patienter med en klinisk och/eller genotypisk diagnos av HoFH, som fick atorvastatin eller simvastatin (40 mg) med eller utan samtidig LDL-aferes. Ezetimib samadministrerats med atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) sänkte signifikant LDL-C-nivån med 15 % jämfört med att öka dosen av enbart simvastatin eller atorvastatin från 40 till 80 mg.

Aortastenosis (AS)

The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis study (SEAS) var en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie med en uppföljning i median på 4,4 år som genomfördes på 1 873 patienter med asymtomatisk AS, dokumenterad med Doppler-uppmätt maximal aortaflödes hastighet inom intervallet 2,5 till 4,0 m/s. Endast patienter som inte ansågs vara i behov av statinbehandling i syfte att minska risken för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom enrollerades. patienterna randomiserades 1:1 till placebo eller samadministrerades med ezetimib 10 mg och simvastatin 40 mg dagligen.

Det primära effektmåttet var sammansättningen av MCE definierat som kardiovaskulär död, kirurgiskt ingrepp för byte av aortaklaff, hjärtsvikt som en följd av progression av AS, icke-fatal MI, kranskärlsoperation (CABG), perkutan koronar intervention (PCI), sjukhusvistelse för UA samt icke-hemorragisk stroke. Studiens huvudsakliga sekundära effektmått var sammansättningen av undergrupper av kategoriserade händelser från det primära effektmåttet.

Jämfört med placebo gav inte ezetimib/simvastatin 10/40 mg en signifikant minskning av risken för MCE. Det primära effektmåttet inträffade hos 333 patienter (35,3 %) i ezetimib/simvastatingruppen och 355 patienter (38,2 %) i placebogrupper (riskkvoten i ezetimib/simvastatingruppen 0,96; 95 % KI 0,83 , 1,12; p=0,59). Byte av aortaklaffen, AVR utfördes på 267 patienter (28,3 %) i ezetimib/simvastatingruppen och på 278 patienter (29,9 %) i placebogrupper (riskkvot 1,00; 95 % KI 0,84 , 1,18, p=0,97). Färre patienter hade ischemiska kardiovaskulära händelser i ezetimib/simvastatingruppen (n=148) än i placebogrupper (n=187) (riskkvot 0,78, 95 % KI 0,63 , 0,97, p=0,02), främst på grund av att färre patienter hade genomgått kranskärlsoperation.

Cancer förekom oftare i ezetimib/simvastatingruppen (105 jämfört med 70, p=0,01). Den kliniska betydelsen av denna observation är oklar då totala antalet patienter i den större SHARP-studien med någon incident cancer (438 i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med 439 i placebogrupper) inte skiljde sig. I IMPROVE-IT-studien såg man heller ingen signifikant skillnad av det totala antalet patienter med en ny malignitet (853 i

ezetimib/simvastatingruppen jämfört med 863 i simvastatingruppen) och fynden från SEAS-studien bekräftas således inte av SHARP eller IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ezetimib absorberas snabbt efter oral administrering och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Maximala plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) nås i genomsnitt inom 1 till 2 timmar för ezetimibglukuronid och 4 till 12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten av ezetimib kan inte fastställas eftersom substansen är praktiskt taget olöslig i vattenbaserade medier lämpliga för injektion.

Samtidigt intag av föda (måltider med hög eller ingen fetthalt) påverkade inte den orala biotillgängligheten av ezetimib när läkemedlet administrerades som ezetimib 10 mg tabletter. Ezetimib kan administreras med eller utan föda.

Distribution:

Ezetimib och ezetimibglukuronid binds till 99,7 % respektive 88 till 92 % till humana plasmaproteiner.

Metabolism:

Ezetimib metaboliseras huvudsakligen i tunntarmen och levern via glukuronidkonjugering (en fas II-reaktion) och utsöndras sedan via gallan. En minimal grad av oxidativ metabolism (en fas I-reaktion) har observerats hos alla undersökta arter. Ezetimib och ezetimibglukuronid är de huvudsakliga läkemedelsderiverade substanserna och utgör ca 10 till 20 % respektive 80 till 90 % av den totala läkemedelsmängden i plasma. Både ezetimib och ezetimibglukuronid elimineras långsamt från plasma med tecken på betydande enterohepatisk recirkulering. Halveringstiden för ezetimib och ezetimibglukuronid är ca 22 timmar.

Eliminering:

Efter oral administrering av [^{14}C]-ezetimib (20 mg) till människor svarade total ezetimib för ca 93 % av den totala radioaktiviteten i plasma. Ungefär 78 % respektive 11 % av den tillförda radioaktiviteten återfanns i feces respektive urinen under en uppsamlingsperiod på 10 dagar. Efter 48 timmar fanns ingen mätbar nivå av radioaktivitet i plasma.

Särskilda populationer:

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för ezetimib är jämförbar för barn ≥ 6 år och vuxna. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för den pediatrika patientgruppen < 6 års ålder. Kliniska erfarenheter från barn och ungdomar inkluderar patienter med HoFH eller HeFH.

Äldre

Plasmakoncentrationerna för total ezetimib är ca 2 gånger högre bland äldre (≥ 65 år) än bland yngre (18 till 45 år). Sänkningen av LDL-C och säkerhetsprofilen är jämförbara hos äldre och yngre individer som behandlas med ezetimib. Därför är ingen dosjustering nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var AUC-medelvärdet ca 1,7 gånger högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (5 eller 6 på Child-Pugh-skalan) än hos friska

individer. I en 14-dagars studie med multipeldosering (10 mg dagligen) till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (7 till 9 på Child-Pugh-skalan), var AUC-medelvärde för total ezetimib dag 1 och dag 14 ungefär 4 gånger högre än hos friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Då effekterna av ökad exponering för ezetimib är okänd hos patienter med måttligt eller kraftigt (>9 på Child-Pugh-skalan) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (n=8, medelvärde för CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) var medelvärde för AUC för total ezetimib ca 1,5 gånger högre än hos friska individer (n=9). Detta resultat anses inte vara kliniskt signifikant. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Ytterligare en patient i denna studie (som genomgått njurtransplantation och med pågående behandling med flera läkemedel, inklusive ciklosporin) hade en 12 gånger högre exponering för total ezetimib.

Kön

Plasmakoncentrationen av total ezetimib är något högre (ca 20 %) hos kvinnor än hos män. LDL-C sänkningarna och säkerhetsprofilerna är jämförbara för män och kvinnor som behandlas med ezetimib. Därför är ingen dosjustering nödvändig på grund av kön.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier av kronisk toxicitet för ezetimib kunde inga målorgan för toxiska effekter identifieras. Hos hundar som behandlades i 4 veckor med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) ökade kolesterolkoncentrationen i gallblåsans galla med en faktor på 2,5 till 3,5. I en ettårsstudie på hundar med doser på upp till 300 mg/kg/dag observerades dock ingen ökad förekomst av kolelitias eller andra hepatobiliära effekter. Betydelsen av dessa data för människa är okänd. En litogen risk förenad med terapeutisk användning av ezetimib kan inte uteslutas. I studier där ezetimib och statiner samadministrerades, observerades främst sådana toxiska effekter som vanligtvis kopplas till statiner. Vissa av de toxiska effekterna var mer framträdande än vad som observerats vid behandling med endast statiner. Detta anses bero på farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner vid samadministrering. Inga sådana interaktioner förekom i de kliniska studierna. Myopati förekom hos råttor endast efter exponering för doser flera gånger högre än den terapeutiska dosen för människa (ca 20 x AUC-nivån för statiner och 500 till 2 000 x AUC-nivån för de aktiva metaboliterna). I en serie studier *in vivo*- och *in vitro* med ezetimib, ensamt eller samadministrerat med statiner, sågs inte någon genotoxisk potential. Långtidsstudier avseende carcinogenicitet med ezetimib var negativa.

Ezetimib hade ingen effekt på han- eller honrättors fertilitet, det var inte heller teratogent hos råttor eller kanin, eller hade någon påverkan på prenatal eller postnatal utveckling. Ezetimib passerade placentan hos dräktiga råttor och kaniner som fick multipla doser om 1 000 mg/kg/dag. Samadministrering av ezetimib och statiner var inte teratogent hos råttor. Hos dräktiga kaniner sågs ett litet antal skelettdeformationer (sammanväxta bröst- och svanskotor, minskat antal svanskotor). Ezetimib samadministrerat med lovastatin resulterade i embryofetala effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Povidon K-30 (E1201)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aclar/PVC-aluminiumfolie blister eller PVC/PVDC blister av aluminiumfolie eller PVC/PE/PVDC aluminiumfolie blister.
Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60462

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2020-06-29
Datum för den senaste förnyelsen: 2025-06-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-30