

PRODUKRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ezetrol 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg ezetimib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En tablett innehåller 55 mg laktosmonohydrat.

Ezetrol innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till benvita, kapselformade tabletter, tjocklek cirka 2,60 mm, märkta med "414" på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär hyperkolesterolemi

Ezetrol givet tillsammans med en HMG-CoA reduktashämmare (statin) är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) som inte är adekvat kontrollerade med en statin enbart.

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

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetrol givet tillsammans med en statin, är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med HoFH. Annan kompletterande behandling (t ex LDL-aferes) kan ges.

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

Ezetrol är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med homozygot familjär sitosterolemi.

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Ezetrol ges oralt. Den rekommenderade dosen är en tablett Ezetrol 10 mg dagligen. Ezetrol kan ges när som helst på dagen, med eller utan mat.

När Ezetrol 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.

Användning hos patienter med kranskärslsjukdom som har AKS i sjukdomshistorien

För att ytterligare minska risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärslsjukdom som har akut koronarsyndrom i sjukdomshistorien, kan Ezetrol 10 mg ges tillsammans med statiner för vilka positiv kardiovaskulär effekt är visad.

Kombinationsbehandling med gallsyrabindare

Dosering av Ezetrol bör ske antingen ≥ 2 timmar innan eller ≥ 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

Äldre

Ingen dosjustering behövs till 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 av ezetimib hos barn i åldern 6 till 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 Ezetrol ges tillsammans med en statin bör doseringsanvisningen för barn i produktinformationen för statinen konsulteras.

Barn < 6 år: Säkerhet och effekt av ezetimib hos barn < 6 år har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

När Ezetrol ges tillsammans med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

Ezetrol givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning.

Ezetrol givet tillsammans med en statin är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom eller med kvarstående transaminasförhöjning utan känd orsak.

4.4 Varningar och försiktighet

När Ezetrol ges tillsammans med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

Leverenzymmer

I kontrollerade studier där patienter erhållit Ezetrol tillsammans med en statin, har på varandra följande förhöjda nivåer av transaminas (≥ 3 gånger den övre normalgränsen (ULN)) observerats. När Ezetrol ges tillsammans med en statin bör leverfunktionstester utföras när behandlingen påbörjas samt utöver detta 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 kranskärslsjukdom och med AKS i sjukdomshistorien till antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg dagligen ($n = 9\,067$) eller simvastatin 40 mg dagligen ($n = 9\,077$). Under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år, var förekomsten av upprepade transaminasstegringar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 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 randomiserades till Ezetrol 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen ($n = 4\,650$) eller placebo ($n = 4\,620$) (uppföljningsperiod i median 4,9 år) var incidensen av upprepade transaminasstegringar ($> 3 \times \text{ULN}$) 0,7% för Ezetrol kombinerat med simvastatin och 0,6% för placebo (se avsnitt 4.8).

Skelettmuskulatur

Fall av myopati och rabdomyolys har rapporterats efter marknadsintroduktionen av Ezetrol. De flesta patienter som utvecklade rabdomyolys behandlades med en statin och Ezetrol samtidigt. Rabdomyolys har emellertid endast rapporterats i mycket sällsynta fall då Ezetrol givits som monoterapi och i mycket sällsynta fall då Ezetrol givits som tillägg till andra preparat som är kända för att vara förenade med en förhöjd risk för rabdomyolys. Om myopati misstänks på grund av muskelsymtom eller bekräftas genom ett kreatinfosfokinasvärde (CPK) > 10 gånger den övre normalgränsen (ULN) ska Ezetrol, ev statin eller annat sådant läkemedel som patienten tar samtidigt omgående sättas ut. Alla patienter som påbörjar behandling med Ezetrol ska upplysas om risken för myopati och uppmanas att utan dröjsmål rapportera oförklarlig smärta, ömhet eller svaghet i musklerna (se avsnitt 4.8).

I IMPROVE-IT, randomiserades 18 144 patienter med kranskärslsjukdom och med AKS i sjukdomshistorien till antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg dagligen ($n = 9\,067$) eller simvastatin 40 mg dagligen ($n = 9\,077$). Under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år, var incidensen av myopati 0,2% för ezetimib/simvastatin och 0,1% för simvastatin. Myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK $\geq 10 \times \text{ULN}$ eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och $< 10 \times \text{ULN}$. Incidensen av rabdomyolys var 0,1% för ezetimib/simvastatin och 0,2% för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK $\geq 10 \times \text{ULN}$ med tecken på njurskada, $\geq 5 \times \text{ULN}$ och $< 10 \times \text{ULN}$ vid två på varandra följande 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 kronisk njursjukdom randomiserades till Ezetrol 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen ($n = 4\,650$) eller placebo ($n = 4\,620$) (uppföljningsperiod i median 4,9 år) var incidensen av myopati/rabdomyolys 0,2% för Ezetrol 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 Ezetrol till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ezetrol 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).

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

Säkerhet och effekt av Ezetrol givet tillsammans med simvastatin hos patienter i åldern 10 till 17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi har utvärderats i en kontrollerad klinisk studie på unga pojkar (Tannerstadium II och därefter) och på flickor minst ett 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 Ezetrol 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 Ezetrol givet tillsammans 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 Ezetrol givet tillsammans med simvastatin har inte studerats hos barn < 10 år (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

Fibrater

Säkerheten och effekten för Ezetrol givet tillsammans med fibrater är inte fastställd.

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

Ciklosporin

Försiktighet bör iakttas vid insättande av Ezetrol under behandling med ciklosporin.

Ciklosporinkoncentrationer bör följas hos patienter som får Ezetrol och ciklosporin (se avsnitt 4.5).

Antikoagulantia

Om Ezetrol ges under pågående behandling med warfarin, någon annan antikoagulant i kumaringruppen eller fluindion bör INR (International Normalised Ratio) följas noga (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte ezetimib farmakokinetiken för dapson, dextrometorfan, digoxin, perorala antikonceptionsmedel (etinylestradiol och levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam vid samtidig administrering. När cimetidin gavs tillsammans med ezetimib påverkades inte biotillgängligheten för ezetimib.

Antacida

Samtidig administrering av antacida minskade absorptionshastigheten för ezetimib, men påverkade inte biotillgängligheten av ezetimib. Den minskade absorptionshastigheten anses inte vara kliniskt signifikant.

Kolestyramin

Vid samtidig administrering av kolestyramin minskade AUC-medelvärde för total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med cirka 55%. Den ytterligare sänkningen av LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) genom tillägg av Ezetrol till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Fibrater

Hos patienter som behandlas med fenofibrat och Ezetrol bör läkare vara medvetna om möjlig risk för kolelitiasis och sjukdom i gallblåsan (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

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

Samtidig administrering av Ezetrol och andra fibrater har inte studerats.

Fibrater kan öka kolesterolsöndringen i gallan vilket kan leda till kolelitiasis. I djurstudier ökade ezetimib i några fall kolesterolhalten i gallan, men inte i alla djurarter (se avsnitt 5.3). En litogen risk förenad med användning av Ezetrol kan inte uteslutas.

Statiner

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

Ciklosporin

I en studie med åtta njurtransplanterade patienter med kreatininclearance > 50 ml/min och inställda på en fast dos ciklosporin resulterade en 10-mg engångsdos Ezetrol i en förhöjning av AUC-medelvärde för total Ezetrol med 3,4 gånger (från 2,3 till 7,9 gånger) jämfört med en frisk kontrollgrupp, som enbart fick ezetimib, från en annan studie (n = 17). I en annan studie uppvisade en njurtransplanterad patient med kraftigt nedsatt njurfunktion som använde ciklosporin och flera andra läkemedel en 12 gånger högre exponering för total ezetimib jämfört med samtidiga kontroller som fick enbart ezetimib. I en cross-over studie med två behandlingsperioder fick tolv 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% (spridningen var från 10% minskning till 51% ökning) för ciklosporin AUC jämfört med då enbart en 100-mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie avseende effekt på ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplantationspatienter har inte utförts. Försiktighet ska iaktas när Ezetrol sätts in hos patienter som står på ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationen ska följas hos patienter som får Ezetrol och ciklosporin (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia

Samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gång per dag) hade ingen signifikant påverkan på biotillgängligheten för warfarin och protrombintid i en studie på 12 friska män. Det finns dock rapporter, efter marknadsintroduktionen, om ökat INR (International Normalised Ratio) hos patienter som fått Ezetrol i tillägg till warfarin eller fluindion. Om Ezetrol ges under pågående behandling med warfarin eller något annat antikoagulantium i kumaringruppen eller fluindion bör INR följas noga (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ezetrol givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.4). Se produktresumén för den aktuella statinen.

Graviditet

Ezetrol 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 Ezetrol 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

Ezetrol bör inte användas vid 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

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel har rapporterats.

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar (kliniska studier samt erfarenhet efter marknadsintroduktion)

I kliniska studier under upp till 112 veckor administrerades 10 mg Ezetrol dagligen ensamt till 2 396 patienter, tillsammans med en statin till 11 308 patienter och tillsammans med fenofibrat till 185 patienter. Biverkningarna var vanligtvis milda och övergående. Den totala förekomsten av rapporterade biverkningar var jämförbar mellan Ezetrol och placebo. Antalet utsättningar på grund av biverkningar var jämförbara för Ezetrol och placebo.

Ezetrol givet ensamt eller tillsammans med en statin

Följande biverkningar observerades hos patienter som fick Ezetrol ensamt (n = 2 396) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick placebo (n = 1 159) eller hos patienter som fick Ezetrol tillsammans med en statin (n = 11 308) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick en statin ensamt (n = 9 361). Biverkningar efter godkännandet av läkemedlet erhöles från rapporter om Ezetrol givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin. Biverkningar som observerats i kliniska studier av Ezetrol (som monoterapi eller tillsammans med en statin) eller rapporter från användning efter godkännandet av Ezetrol givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin är listade i tabell 1. Biverkningarna redovisas efter organsystem och frekvens.

Frekvensen 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

Organsystem Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	parestesi
Ingen känd frekvens	yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga	blodvallning, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	hosta
Ingen känd frekvens	dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga	buksmärtor, diarré, flatulens
Mindre vanliga	dyspepsi, gastroesofagal reflux, 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, muskelkramper, nacksmärta, ryggvärk, muskelsvaghet, smärta i extremiteter
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	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT
Mindre vanliga	förhöjt CPK, förhöjda värden av γ -glutamyltransferas, onormalt leverfunktionstest

Ezetrol givet tillsammans med fenofibrat Mag-tarmkanalen: buksmärtor (vanliga)

I en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie hos patienter med blandad hyperlipidemi hade 625 patienter upp till 12 veckors behandling och 576 patienter upp till 1 års behandling. I denna studie hade 172 patienter upp till 12 veckors behandling med Ezetrol och fenofibrat samt 230 patienter upp till 1 års behandling med Ezetrol och fenofibrat (inklusive 109 patienter som fick enbart Ezetrol de första 12 veckorna). Denna studie var inte upplagd för att jämföra behandlingsgrupperna med avseende på ovanliga händelser.

Förekomst (95% KI) av kliniskt viktiga förhöjningar (> 3 gånger ULN i konsekutiva tester) av serumtransaminaser var 4,5% (1,9; 8,8) för monoterapi med fenofibrat och 2,7% (1,2; 5,4) för Ezetrol tillsammans med fenofibrat, justerat med avseende på skillnader i behandlingsexponering. Motsvarande förekomst av kolecystektomi var 0,6% (0,0; 3,1) för monoterapi med fenofibrat och 1,7% (0,6; 4,0) för Ezetrol tillsammans med fenofibrat (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrisk population (i åldern 6 till 17 år)

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 (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) hos 1,1% (1 patient) i gruppen med ezetimib jämfört med 0% i

placebogruppen. Man såg inga förhöjda värden av CPK (≥ 10 gånger ULN). Inga fall av myopati rapporterades.

I en separat studie på ungdomar (i åldern 10 till 17 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 248) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) hos 3% (4 patienter) i gruppen med Ezetrol givet tillsammans med simvastatin jämfört med 2% (2 patienter) i gruppen med simvastatin i monoterapi. För förhöjda värden av CPK ≥ 10 gånger ULN var motsvarande siffror 2% (2 patienter) respektive 0%. Inga fall av myopati rapporterades.

Dessa studier var inte anpassade för jämförelse av sällsynta biverkningar.

Patienter med kranskärslsjukdom 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% var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n = 9 077; varav 27% var upptitrerade till simvastatin 80 mg), var säkerhetsprofilen likartad under en uppföljningsperiod i median 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 oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK $\geq 10 \times$ ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och $< 10 \times$ ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1% för ezetimib/simvastatin och 0,2% för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK $\geq 10 \times$ ULN med tecken på njurskada, $\geq 5 \times$ ULN och $< 10 \times$ ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK $\geq 10 000$ IU/l utan några tecken på njurskada. Förekomsten av upprepade transaminasstegringar ($\geq 3 \times$ ULN) var 2,5% för ezetimib/simvastatin respektive 2,3% för simvastatin (se avsnitt 4.4). Biverkningar relaterade till gallblåsan rapporterades hos 3,1% jämfört med 3,5% hos patienterna som fått ezetimib/simvastatin respektive simvastatin. Förekomsten av sjukhusinläggningar på grund av kolecystektomi var 1,5% i båda behandlingsgrupperna. Cancer (definieras som alla nya maligniteter) diagnostiserades under studien hos 9,4% respektive 9,5%.

Patienter med kronisk njursjukdom

I Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (se avsnitt 5.1) med över 9 000 patienter som behandlades med en bestämd dos av Ezetrol 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen (n = 4 650) eller placebo (n = 4 620) var säkerhetsprofilerna jämförbara under en uppföljningsperiod i median på 4,9 år. I den här studien registrerades endast allvarliga biverkningar samt avbrytande av studien på grund av biverkningar. Frekvensen avseende avbrytande av studien var jämförbar (10,4% hos patienter behandlade med Ezetrol kombinerat med simvastatin, 9,8% hos patienter som fick placebo). Incidensen av myopati/rabdomyolys var 0,2% hos patienter behandlade med Ezetrol kombinerat med simvastatin och 0,1% hos patienter som fick placebo. Upprepade transaminasstegringar ($> 3 \times$ ULN) förekom hos 0,7% av patienterna behandlade med Ezetrol kombinerat med simvastatin jämfört med 0,6% av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4). I den här studien var det ingen statistisk signifikant ökning av incidensen för pre-specificerade biverkningar, inklusive cancer (9,4% för Ezetrol kombinerat med simvastatin, 9,5% för placebo), hepatit, kolecystektomi, gallstenskomplikationer eller pankreatit.

Laboratorievärden

I kontrollerade kliniska studier med monoterapi var förekomsten av kliniskt relevanta förhöjningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT ≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) jämförbara för Ezetrol (0,5%) och placebo (0,3%). I studier med kombinationsbehandling var förekomsten 1,3% hos patienter som behandlades med Ezetrol givet tillsammans med en statin och 0,4% hos patienter som endast behandlades med en statin. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymptomatiska och utan tecken på kolestas. De återgick till utgångsvärdet efter avbruten eller fortsatt behandling (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier rapporterades CPK > 10 gånger ULN hos 4 av 1 674 (0,2%) patienter som fått enbart Ezetrol jämfört med 1 av 786 (0,1%) patienter som fått placebo och 1 av 917 (0,1%) patienter som samtidigt fick Ezetrol och en statin mot 4 av 929 (0,4%) patienter som fått enbart en statin. Någon

ökad förekomst av myopati eller rabdomyolys som hade samband med Ezetrol jämfört med relevanta kontroller (placebo eller statin enbart) förelåg inte (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 (se detaljer nedan).

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 om 5 000 mg/kg av ezetimib till råttor och möss samt 3 000 mg/kg till hundar.

Ett fåtal fall av överdosering med Ezetrol har rapporterats; de flesta gav inte upphov till oönskade effekter. De rapporterade oönskade effekterna var inte allvarliga.

I händelse av överdosering bör symptomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ezetrol tillhör en ny klass lipidsänkande preparat som selektivt hämmar tarmens absorption av kolesterol och närbesläktade växtsteroler. Ezetrol är oralt aktivt och har en verkningsmekanism som skiljer sig från andra klasser av kolesterolsänkande preparat (t ex statiner, gallsyrabindare [resiner], fibrater och växtstannoler). 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 tarmslemhinnans 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 tvåveckors klinisk studie av 18 patienter med hyperkolesterolemi hämmade Ezetrol absorptionen av intestinalt kolesterol med 54% jämfört med placebo.

Farmakodynamisk effekt

En serie prekliniska studier utfördes för att bestämma selektiviteten hos ezetimib vid hämning av kolesterolabsorptionen. Ezetimib hämmade absorptionen av ¹⁴C-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 Ezetrol tillsammans med statiner minskar risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlsjukdom som har AKS i sjukdomshistorien.

Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade kliniska studier sänkte Ezetrol, antingen som monoterapi eller tillsammans med en statin, signifikant nivåerna av total kolesterol (total-C), *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG) och ökade nivåerna av *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) hos patienter med hyperkolesterolemi.

Primär hyperkolesterolemi

I en dubbelblind, placebokontrollerad, 8-veckors studie randomiserades 769 patienter med pågående 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 sjukdomsbakgrund), till antingen 10 mg Ezetrol 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 Ezetrol målet för LDL-C vid studiens slut jämfört med patienter som randomiserats till kombination med placebo, 72% respektive 19%. Motsvarande nivå-sänkningar av LDL-C var signifikant skilda (25% respektive 4% för Ezetrol mot placebo). Dessutom sänkte Ezetrol i kombination med statin signifikant nivåerna av total-C, Apo B och TG samt höjde nivån av HDL-C, jämfört med placebo. Ezetrol eller placebo som tillägg till statinbehandling reducerade medianhalten av c-reaktivt protein med 10% respektive 0% från utgångsvärdet.

I två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade, 12-veckors studier med 1 719 patienter med primär hyperkolesterolemi sänkte Ezetrol 10 mg signifikant total-C (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) och TG (8%), samt ökade HDL-C (3%) jämfört med placebo. Ezetrol påverkade inte plasmakoncentrationerna av de fettlösliga vitaminerna A, D och E och hade ingen effekt på protrombintiden. I likhet med andra lipidsänkande medel försämrade ezetimib inte binjurebarkens produktion av ACTH.

I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie (ENHANCE) randomiserades 720 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (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 är fortfarande inte visad.

Det primära effektmåttet, förändring i genomsnittlig IMT av alla sex halspulsådersegment, skiljde sig inte signifikant ($p = 0,29$) mellan de två behandlingsgrupperna mätt med B-mode ultraljud. Med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg i monoterapi, ökade intima-media tjockleken med 0,0111 mm respektive 0,0058 mm under studiens varaktighet på två år (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 lika för de två 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 (med en genomsnittsålder på 8,3 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 3,74 och 9,92 mmol/l, till antingen Ezetrol 10 mg eller placebo under 12 veckor.

Vid vecka 12 sänkte Ezetrol 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 två 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 post-menarkeala flickor i åldern 10 till 17 år (med en genomsnittsålder på 14,2 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 4,1 och 10,4 mmol/l. De fick antingen Ezetrol 10 mg givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) eller simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i monoterapi under 6 veckor, därefter Ezetrol givet tillsammans med 40 mg simvastatin, eller 40 mg simvastatin i monoterapi under efterföljande 27 veckor. Därefter gavs öppen behandling med Ezetrol givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) under efterföljande 20 veckor.

Vecka 6 sänkte Ezetrol givet tillsammans med simvastatin (samtliga doser) signifikant total-C (38% jämfört med 26%), LDL-C (49% jämfört med 34%), Apo B (39% jämfört med 27%) och non-HDL-C (47% jämfört med 33%) jämfört med simvastatin (samtliga doser) i monoterapi. Resultaten för de två behandlingsgrupperna var jämförbara för TG och HDL-C (-17% jämfört med -12% respektive +7% jämfört med +6%). Vecka 33 var resultaten överrensstämmande med de för vecka 6 och signifikant fler patienter som fick Ezetrol och 40 mg simvastatin (62%) nådde NCEP:s LDL-C mål (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) jämfört med de som fick 40 mg simvastatin (25%). Vecka 53, vid slutet av den öppna förlängningen av studien, bibehölls effekterna på lipidparametrarna.

Säkerhet och effekt av Ezetrol givet tillsammans 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 Ezetrol givet tillsammans med simvastatin har inte studerats hos barn < 10 års ålder. Långtidseffekten av behandling med Ezetrol hos patienter under 17 år för att sänka morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats.

Prevention av kardiovaskulära händelser

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie med 18 144 patienter som inkluderades inom 10 dagar efter sjukhusinläggning för akut koronarsyndrom (AKS, antingen akut hjärtinfarkt eller instabil angina). Patienter med LDL-C $\leq$ 125 mg/dl ($\leq$ 3,2 mmol/l) vid tidpunkten för AKS utan lipidsänkande behandling, eller $\leq$ 100 mg/dl ($\leq$ 2,6 mmol/l) med lipidsänkande behandling ingick i studien. Alla patienter randomiserades i ett 1:1-förhållande till att få antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9 067) eller simvastatin 40 mg (n = 9 077) och medianvärdet på uppföljningsperioden var 6,0 år.

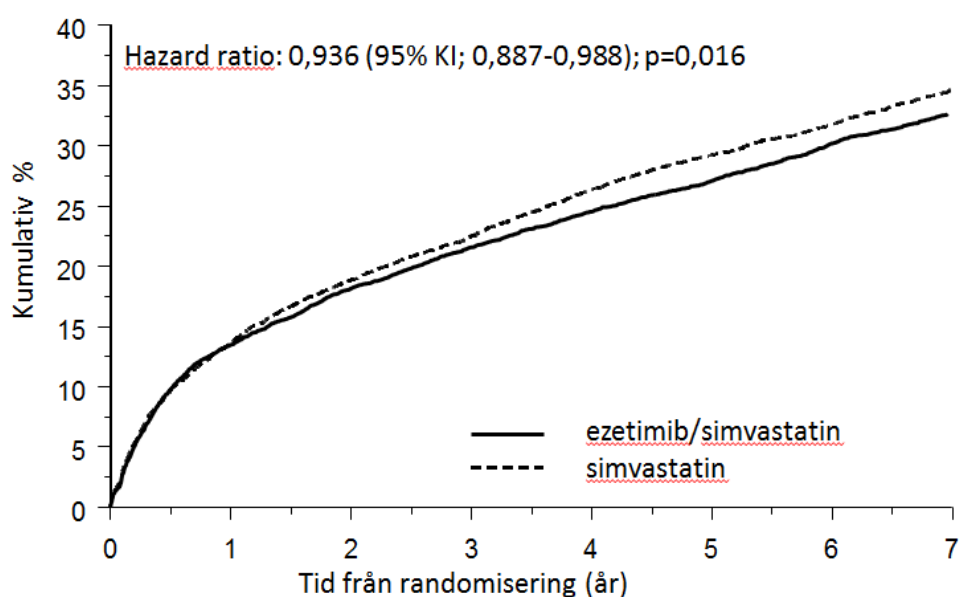
Patienterna hade en medelålder på 63,6 år, 76% var män, 84% var kaukasier och 27% var diabetiker. Det genomsnittliga LDL-C-värdet vid tidpunkten för den händelsen som kvalificerade patienter för studien var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) för de med lipidsänkande behandling (n = 6 390) och 101 mg/dl (2,6 mmol/l) för de utan lipidsänkande behandling (n = 11 594). Före sjukhusinläggning för det akuta koronara syndrom som kvalificerade patienter för studien, stod 34% av patienterna på statinbehandling. Efter ett år var det genomsnittliga LDL-C-värdet för patienter som fortsatte på behandlingen 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) för ezetimib/simvastatingruppen och 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) för simvastatin-monoterapigruppen. Data på lipidvärden var relativt fullständiga 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 hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina som krävde sjukhusinläggning eller koronar revaskularisering minst 30 dagar efter randomisering) och icke-fatal stroke. Studien visade positiv effekt av kombinationsbehandling med ezetimib/simvastatin på det primära effektmåttet sammansatt av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke jämfört med behandling med enbart simvastatin (relativ riskreduktion på 6,4%, p = 0,016). Det primära effektmåttet inträffade 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 bild 1 och tabell 2.) Denna positiva effekt gentemot behandling med enbart statiner, förväntas vara likvärdig vid kombinationsbehandling med 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 önskvärd 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 i kombination 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, sjukdomshistoria med avseende på diabetes mellitus, utgångsvärde för lipidnivåer, tidigare statinbehandling, tidigare stroke och högt blodtryck.

Bild 1: Effekt av ezetimib/simvastatin på det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, allvarlig kardiovaskulär händelse eller icke-fatal stroke



Patienter i riskzonen

ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Tabell 2
Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i
IMPROVE-IT

Resultat	ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n = 9 067)		simvastatin 40 mg ^b (n = 9 077)		Hazard Ratio (95% KI)	p-värde
	n	K-M% ^c	n	K-M% ^c		
Primärt sammansatt effektmått						
(Kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser 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 kranskärslssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, akut koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Allvarliga kardiovaskulära händelser, icke-fatal stroke, död (alla orsaker)	3 089	38,65%	3 246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, instabil angina som krävde sjukhusinläggning, någon 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
Allvarlig kardiovaskulär händelse						
Icke-fatal hjärtinfarkt	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabil angina som krävde sjukhusinläggning	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronar 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 (fatal och icke-fatal)	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 mg/80 mg.

^b 27% var upptitrerade till simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meier estimat vid 7 år.

^d inkluderar ischemisk stroke eller stroke av obestämd typ.

Prevention av allvarliga vaskulära händelser vid kronisk njursjukdom

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie av 9 438 patienter med kronisk njursjukdom, av vilka en tredjedel stod på dialys vid studiestart. Totalt allokerades 4 650 patienter till en bestämd dos av Ezetrol 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg och 4 620 till placebo. Median-uppföljningstiden var 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 lipid-inklusionskriterium. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 108 mg/dl. Efter ett år minskade LDL-C 26% med enbart simvastatin 20 mg i förhållande till placebo och 38% med Ezetrol 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg. Analysen inkluderade patienter som inte längre tog något studieläkemedel.

Den i studie-protokollet specificerade primära jämförelsen i SHARP var en intention to treat-analys av allvarliga vaskulära händelser (allvarliga vaskulära händelser definierat som icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd, stroke eller revaskulariseringsingrepp) endast hos de patienter som initialt randomiserades till

Ezetrol kombinerat med simvastatin (n = 4 193) eller till placebogrupperna (n = 4 191). Sekundära analyser inkluderade samma komposit-mått analyserad i hela kohorten som randomiserades (vid studiestart eller vid år 1) till Ezetrol kombinerat med simvastatin (n = 4 650) eller placebo (n = 4 620) samt analys av delkomponenterna av det sammansatta effektmåttet.

Den primära effektmåttanalysen visade att Ezetrol kombinerat med simvastatin signifikant minskade risken för allvarliga vaskulära händelser (749 patienter med händelser i placebogrupperna jämfört med 639 i Ezetrol kombinerat med simvastatingruppen) med en relativ riskminskning på 16% (p = 0,001).

Denna studiedesign tillät emellertid inte värdering av monokomponenten ezetimib:s egna bidrag till den observerade effekten av kombinationsbehandlingen i form av signifikant minskad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk njursjukdom.

De olika delkomponenterna av det sammansatta effektmåttet, allvarliga kardiovaskulära händelser, för alla randomiserade patienter presenteras i tabell 3. Ezetrol kombinerat med simvastatin minskade signifikant risken för stroke och revaskulariseringar. Det fanns statistiskt icke-signifikanta numeriska skillnader till fördel för Ezetrol kombinerat med simvastatin, avseende icke-fatal hjärtinfarkt och hjärtdöd.

Tabell 3

Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i SHARP^a

Resultat	Ezetrol 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg (n = 4 650)	Placebo (n = 4 620)	Risikkvot (95% KI)	P-värde
Allvarliga vaskulära händelser	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Icke-fatal hjärtinfarkt	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
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
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

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

^b Allvarlig aterosklerotisk händelse definierad som sammansättning av icke-fatal hjärtinfarkt, hjärtdöd, icke-hemorragisk stroke, revaskularisering

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

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

En dubbelblind randomiserad 12-veckors studie 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. Ezetrol givet tillsammans med atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) sänkte signifikant LDL-C nivån med 15% jämfört med att öka dosen från 40 till 80 mg av simvastatin eller atorvastatin enbart.

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

I en dubbelblind placebokontrollerad 8-veckors studie randomiserades 37 patienter med homozygot sitosterolemi till antingen 10 mg Ezetrol (n = 30) eller placebo (n = 7). Vissa patienter fick andra behandlingar (t ex. statiner, resiner). Ezetrol sänkte signifikant nivåerna av de två viktigaste växtsterolerna, sitosterol och kampesterol, med 21% respektive 24% från utgångsvärdet. Effekterna av sitosterolsänkningen på morbiditet och mortalitet i den här populationen är okänd.

Aortastenos

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 aortastenos (AS), dokumenterad med Doppler-uppmätt maximal aorta flödes hastighet inom intervallet 2,5 till 4,0 m/s. Endast patienter som inte ansågs i behov av behandling med statiner i syfte att minska risken för hjärt-kärl sjukdom inkluderades. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till placebo eller kombinationen ezetimib 10 mg och simvastatin 40 mg, en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var sammansättningen av allvarliga kardiovaskulära händelser definierat som kardiovaskulär död, kirurgiska ingrepp för byte av aortaklaffar, hjärtsvikt som en följd av progression av AS, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar by-pass kirurgi (CABG), perkutan koronar intervention (PCI), sjukhusvistelse för instabil angina samt icke-hemorragisk stroke. Studiens huvudsakliga sekundära effektmått var sammansättningen av undergrupper av kategoriserade händelser från det primära effektmåttet.

Jämfört med placebo minskade inte ezetimib/simvastatin 10/40 mg signifikant risken för allvarliga kardiovaskulära händelser. Det primära effektmåttet inträffade hos 333 patienter (35,3%) i ezetimib/simvastatingruppen och 355 patienter (38,2%) i placebogruppen (riskkvoten i ezetimib/simvastatingruppen 0,96, 95% konfidensintervall 0,83 till 1,12; p = 0,59). Byte av aortaklaffen utfördes på 267 patienter (28,3%) i ezetimib/simvastatingruppen och på 278 patienter (29,9%) i placebogruppen (riskkvot 1,00, 95% konfidensintervall 0,84 till 1,18, p = 0,97). Färre patienter hade ischemiska kardiovaskulära händelser i ezetimib/simvastatingruppen (n = 148) än i placebogruppen (n = 187) (riskkvot 0,78, 95% konfidensintervall 0,63 till 0,97, p = 0,02), främst på grund av ett mindre antal patienter som genomgick koronar by-pass kirurgi.

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 placebogruppen) inte skiljde sig. I IMPROVE-IT studien såg man heller ingen signifikant skillnad av det totala antalet patienter med någon ny malignitet (853 i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med 863 i simvastatingruppen) och fynden från SEAS studien konfirmeras således inte av SHARP eller IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Ezetimib absorberas snabbt efter oralt intag och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås i medeltal 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 injicering.

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

Distribution

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

Metabolism

Ezetimib metaboliseras huvudsakligen i tunntarmen och levern via glukoronidering (en fas II-reaktion) och utsöndras sedan via gallan. Endast en mycket låg grad av metabolism via oxidering (en fas I-reaktion) har setts hos alla undersökta arter. Ezetimib återfinns huvudsakligen i oförändrad och glukuroniderad form i plasma, vilka 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 signifikant enterohepatisk cirkulation. Halveringstiden för ezetimib och ezetimibglukuronid är ca 22 timmar.

Elimination

Efter oral administrering av ^{14}C -ezetimib (20 mg) till människa svarade total ezetimib för cirka 93% av den totala radioaktiviteten i plasma. Ca 78% respektive 11% av den administrerade radioaktiviteten återfanns i avföring respektive urin, under en uppsamlingsperiod på 10 dagar. Efter 48 timmar fanns ingen mätbar nivå av radioaktivitet i plasma.

Särskilda patientgrupper

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, HeFH eller sitosterolemi.

Äldre

Plasmakoncentrationerna för total ezetimib är ca 2 gånger högre bland äldre (≥ 65 år) än bland yngre (18 till 45 år). Det föreligger inga skillnader i LDL-C sänkning och säkerhetsprofil mellan äldre och yngre individer som behandlas med Ezetrol. Därför är ingen dosjustering nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för total ezetimib cirka 1,7 gånger högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 eller 6), än hos friska individer. I en 14-dagars studie med multipeldosering (10 mg dagligen) till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9), var medelvärdet för AUC 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 (Child-Pugh skala > 9) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte Ezetrol 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 kreatininclearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) var medelvärdet för AUC för total ezetimib cirka 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.

Därutöver hade en patient i denna studie (med genomgången njurtransplantation och pågående behandling med flera läkemedel, inklusive ciklosporin) en 12 gånger så hög exponering av total ezetimib.

Kön

Plasmakoncentrationen av total ezetimib är något högre (cirka 20%) hos kvinnor än hos män. LDL-C sänkning och säkerhetsprofil är jämförbara för män och kvinnor som behandlas med Ezetrol. Ingen dosjustering på grund av kön är därför nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier gällande kronisk toxicitet av ezetimib påvisade inga målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlades i fyra veckor med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) ökade

kolesterolkoncentrationen i galla med en faktor på 2,5 till 3,5. I en ettårsstudie på hundar med doser upp till 300 mg/kg/dag observerades dock ingen ökad förekomst av kolelitiasis eller andra hepatobiliära effekter. Betydelsen av dessa data för människa är okänd. Risk för gallstensbildning som är associerad med den terapeutiska användningen av Ezetrol kan inte uteslutas.

I studier där ezetimib och statiner gavs samtidigt 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 samtidig behandling. Inga sådana interaktioner förekom i de kliniska studierna. Myopatii förekom hos råttor endast efter exponering för doser flera gånger högre än den terapeutiska dosen för människa (cirka 20 gånger högre AUC-nivå för statiner och 500 till 2 000 gånger högre än AUC-nivå för de aktiva metaboliterna).

I en serie försök *in vivo* och *in vitro* med ezetimib, ensamt eller givet tillsammans med statiner, sågs inte någon genotoxisk potential. Långtidsstudier avseende carcinogenicitet med ezetimib var negativa.

Ezetimib påverkade inte han- eller honråttors fertilitet, det var inte heller teratogent hos råttor eller kaniner, eller hade någon påverkan på pre- eller postnatal utveckling. Ezetimib passerade placentan hos dräktiga råttor och kaniner som fick multipla doser om 1 000 mg/kg/dag. Samtidig administrering 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 givet tillsammans med lovastatin resulterade i embryofetala effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K29-32)
Natriumlaurylsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosblister, avdragbar, av transparent polyklortrifluoroetylen/PVC förseglad med vinyltäckt aluminium klädd med papper och polyester i förpackningar om 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 eller 300 tabletter.

Blister, tryckförpackning, av transparent polyklortrifluoroetylen/PVC förseglad med vinyltäckt aluminium i förpackningar om 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 eller 300 tabletter.

Endosförpackning, tryckförpackning, av transparent polyklortrifluoroetylen/PVC förseglad med vinyltäckt aluminium om 50, 100 eller 300 tabletter.

HDPE burkar med polypropylen lock, innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-04-04 / 2012-10-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-10-01