

 24. september 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ezetimib "Medical Valley", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30224

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ezetimib "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimibe.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 64 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide til offwhite, runde, konvekse tabletter med en diameter på ca. 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Primær hyperkolesterolæmi

Ezetimib "Medical Valley" administreret samtidig med en HMG-CoA reduktase hæmmer (statin) er indiceret som tillægsbehandling til diæt til patienter med primær (heterozygot familiær og non-familiær) hyperkolesterolæmi, som ikke behandles tilstrækkeligt med et statin alene.

Ezetimib "Medical Valley" monoterapi er indiceret som tillægsbehandling til diæt til patienter med primær (heterozygot familiær og non-familiær) hyperkolesterolæmi, hvor behandling med HMG-CoA reduktasehæmmer (statin) er utilstrækkeligt eller ikke tåles.

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Ezetimib "Medical Valley" er indiceret til at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser (se pkt. 5.1) hos patienter med koronar hjertesygdom (CHD) og akut koronarsyndrom (AKS) i anamnesen som tillægsbehandling til igangværende statinbehandling eller ved initiering af behandling med Ezetimib "Medical Valley" samtidig med et statin.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)

Ezetimib "Medical Valley" administreret samtidig med et statin er indiceret som tillægsbehandling til diæt til patienter med HoFH. Patienterne kan også behandles med tillægsbehandling (f.eks. LDL-aferese).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Patienten skal overholde relevant lipidsænkende kostplan og skal fortsætte denne diæt under behandlingen med Ezetimib "Medical Valley".

Til oral administration. Den anbefalede dosis er en Ezetimib "Medical Valley" 10 mg tablet daglig. Ezetimib "Medical Valley" kan administreres på hvilket som helst tidspunkt i løbet af dagen, med eller uden mad.

Når Ezetimib "Medical Valley" tilføjes til statinbehandling, anvendes enten den anbefalede initialdosis af det pågældende statin eller den allerede etablerede højere statindosis bør fortsættes. I disse tilfælde skal dosisinstruktionen for det pågældende statin følges.

*Anvendelse hos patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen*

Men henblik på inkrementel reduktion af antallet af kardiovaskulære hændelser hos patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen kan Ezetimib "Medical Valley" 10 mg administreres sammen med et statin med påvist kardiovaskulær fordel.

*Samtidig anvendelse af galdesyrebindende lægemidler*

Administration af Ezetimib "Medical Valley" bør ske enten ≥2 timer før eller ≥4 timer efter administration af galdesyrebindende lægemidler.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Initiering af behandling skal foretages af specialist.

Børn og unge ≥6 år: Sikkerhed og virkning af ezetimib hos børn i alderen 6-17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Når Ezetimib "Medical Valley" administreres sammen med et statin, bør der tages hensyn til dosisinstruktionen for statinet til børn.

Børn <6 år: Sikkerhed og virkning af ezetimib hos børn i alderen < 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh score 5-6). Behandling med Ezetimib "Medical Valley" anbefales ikke til patienter med moderat (Child Pugh score 7-9) eller svært (Child Pugh score >9) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ved samtidig administration af Ezetimib "Medical Valley" og et statin, se da venligst produktresuméet for det pågældende lægemiddel.

 Behandling med Ezetimib "Medical Valley" samtidig med et statin er kontraindiceret under graviditet og amning (se pkt. 4.6).

 Administration af Ezetimib "Medical Valley" sammen med et statin er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom eller uforklarlige, vedblivende stigninger i serumtransaminaser

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved samtidig administration af Ezetimib "Medical Valley" og et statin, se da venligst produktresuméet for det pågældende lægemiddel.

Leverenzymer

Der er set gentagende transaminasestigninger (≥3 x øvre normalgrænse [ULN]) i kontrollerede studier med samtidig administration af ezetimib og et statin. Når Ezetimib "Medical Valley" administreres samtidig med et statin, bør der udføres leverfunktionstest ved påbegyndelsen af behandlingen og i overensstemmelse med anbefalingerne for statinet (se pkt. 4.8).

I IMPROVE-IT-studiet (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), blev 18.144 patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen randomiseret til at få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n=9.067) eller simvastatin 40 mg daglig (n=9.077). I en median opfølgningsperiode på 6,0 år var incidensen af vedvarende transaminasestigninger (≥3 x ULN) 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.8).

I et kontrolleret klinisk studie, hvor mere end 9.000 patienter med kronisk nyresygdom var randomiseret til ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg daglig (n=4.650) eller placebo (n=4.620) (gennemsnitlig follow-up på 4,9 år), var incidensen af vedvarende transaminasestigninger (>3 x øvre normalgrænse) 0,7 % for ezetimib i kombination med simvastatin og 0,6 % for placebo (se pkt. 4.8).

Skeletmuskulatur

Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af myopati og rhabdomyolyse i forbindelse med behandling med ezetimib. De fleste af de patienter, der udviklede rhabdomyolyse, tog et statin samtidigt med ezetimib. Der er imidlertid meget sjældent rapporteret om rhabdomyolyse med ezetimib monoterapi og meget sjældent med tilføjelse af ezetimib til andre lægemidler, som vides at være associeret med øget risiko for rhabdomyolyse. Hvis der er mistanke om myopati baseret på muskelsymptomer, eller hvis dette er bekræftet ved kreatinfosfokinase (CPK) koncentration >10 gange øvre normalgrænse, bør Ezetimib "Medical Valley", alle statiner samt alle andre lægemidler, som patienten tager samtidigt, straks seponeres. Alle patienter, som starter behandling med Ezetimib "Medical Valley", bør underrettes om risikoen for myopati og informeres om straks at rapportere uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed (se pkt. 4.8).

I IMPROVE-IT-studiet blev 18.144 patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen randomiseret til at få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n=9.067) eller simvastatin 40 mg daglig (n=9.077). I en median opfølgningsperiode på 6,0 år var incidensen af myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin, hvor myopati blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med kreatinkinase i serum (serum-CK) ≥10 gange ULN eller to på hinanden følgende observationer af CK ≥5 og <10 gange ULN. Incidensen af rhabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin, hvor rhabdomyolyse blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med serum-CK ≥10 gange ULN med tegn på nyreskade, ≥5 gange ULN og <10 gange ULN ved to på hinanden følgende lejligheder med tegn på nyreskade eller CK ≥10.000 IE/l uden tegn på nyreskade (se pkt. 4.8).

I et klinisk studie, hvor mere end 9.000 patienter med kronisk nyresygdom var randomiseret til ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg daglig (n=4.650) eller placebo (n=4.620) (gennemsnitlig follow-up på 4,9 år), var incidensen af myopati/rhabdomyolyse 0,2 % for ezetimib i kombination med simvastatin og 0,1 % for placebo (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat leverfunktion

På grund af den ukendte effekt af den øgede optagelse af ezetimib hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, anbefales Ezetimib "Medical Valley" ikke til disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af ezetimib hos patienter i alderen 6-10 år med heterozygot familiær eller non-familiær hyperkolesterolæmi er blevet vurderet i et 12-ugers placebokontrolleret klinisk studie. Effekten af ezetimib for behandlingsperioder > 12 uger er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ezetimib er ikke blevet undersøgt hos patienter yngre end 6 år (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhed og virkning ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin hos patienter i alderen 10-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er blevet vurderet i et kontrolleret klinisk studie hos unge drenge (Tanner Stage II eller derover) og hos piger mindst ét år efter menarche.

I dette begrænsede, kontrollerede studie var der generelt ingen påviselig effekt på vækst eller kønsmodenhed hos unge drenge eller piger eller på længden af menstruationscyklus hos piger. Ezetimibs effekt på vækst og kønsmodenhed i en behandlingsperiode på > 33 uger er dog ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhed og virkning ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin i doser på over 40 mg daglig er ikke undersøgt hos patienter i alderen 10-17 år.

Sikkerhed og virkning ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin er ikke undersøgt hos patienter < 10 år (se pkt. 4.2 og 4.8)

Langtidsvirkningen af behandling med ezetimib hos patienter under 17 år til reduktion af morbiditet og mortalitet i voksenalderen er ikke undersøgt.

Fibrater

Sikkerhed og virkning ved samtidig administration af ezetimib og fibrater er ikke fastslået.

Hvis der er mistanke om cholelithiasis hos en patient, der får ezetimib og fenofibrat, er det nødvendigt med galdeblæreundersøgelser, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ciclosporin

Der bør udvises forsigtighed, når Ezetimib "Medical Valley" initieres hos en patient i behandling med ciclosporin. Ciclosporinkoncentrationerne bør monitoreres hos patienter, der får både Ezetimib "Medical Valley" og ciclosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulanter

Hvis Ezetimib "Medical Valley" føjes til warfarin, anden coumarin antikoagulant eller fluindion, bør hensigtsmæssig monitorering af International Normaliseret Ratio (INR) foretages (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det er i prækliniske studier vist, at ezetimib ikke inducerer cytochrom P450 lægemiddel­metaboliserende enzymer. Der er ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem ezetimib og lægemidler, der vides at metaboliseres via cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller N-acetyltransferase.

I kliniske interaktionsstudier påvirkede ezetimib ikke farmakokinetikken af dapson, dextromethorphan, digoxin, oral antikonception (ethinyløstradiol og levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administration. Cimetidin påvirkede, ved samtidig administration, ikke biotilgængeligheden af ezetimib.

Antacida

Samtidig administration af antacida nedsatte absorptionshastigheden af ezetimib, men påvirkede ikke biotilgængeligheden af ezetimib. Denne nedsatte absorptionshastighed vurderes ikke at være klinisk signifikant.

Cholestyramin

Samtidig behandling med cholestyramin nedsatte middelområdet under kurven (AUC) af total-ezetimib (ezetimib + ezetimibglucuronid) med ca. 55 %. Den trinvise low-density lipoprotein kolesterol (LDL‑C) reduktion opnået ved tillæg af Ezetimib "Medical Valley" til cholestyramin kan mindskes ved denne interaktion (se pkt. 4.2).

Fibrater

Hos patienter, der behandles med fenofibrat og Ezetimib "Medical Valley", bør lægen være opmærksom på den mulige risiko for cholelithiasis og galdeblæresygdom (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis der er mistanke om cholelithiasis hos en patient, der behandles med Ezetimib "Medical Valley" og fenofibrat, er det nødvendigt med galdeblæreundersøgelser, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.8).

Samtidig behandling med fenofibrat eller gemfibrozil øgede koncentrationen af total-ezetimib moderat (henholdsvis ca. 1,5 og 1,7 gange).

Samtidig administration af Ezetimib "Medical Valley" og andre fibrater er ikke undersøgt.

Fibrater kan øge kolesteroludskillelsen i galden, medførende cholelithiasis. I dyrestudier øgede ezetimib sommetider kolesterol i galden, men ikke hos alle arter (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at den terapeutiske brug af Ezetimib "Medical Valley" er forbundet med litogen risiko.

Statiner

Der er ikke set klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner ved samtidig administration med ezetimib og atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin eller rosuvastatin.

Ciclosporin

I et studie med 8 post nyretransplanterede patienter med kreatininclearance på >50 ml/min på en stabil dosis af ciclosporin, resulterede en enkeltdosis på 10 mg ezetimib i en 3,4 gange (interval 2,3 til 7,9 gange) øgning i gennemsnitlig AUC for total-ezetimib sammenlignet med en rask kontrolgruppe, der fik ezetimib alene, i et andet studie (n=17). I et andet studie viste en nyretransplanteret patient med svært nedsat nyrefunktion, som fik ciclosporin og flere andre slags medicin, en 12 gange større eksponering for total-ezetimib end samtidige kontroller, der fik ezetimib alene. I et overkrydsningsstudie over to perioder hos 12 raske personer, resulterede daglig administration af 20 mg ezetimib i 8 dage sammen med en enkelt 100 mg dosis ciclosporin på dag 7 i en middel 15% øgning i AUC for ciclosporin (interval: 10 % fald til 51 % øgning) sammenlignet med en enkelt 100 mg dosis ciclosporin alene. Der er ikke udført et kontrolleret studie af effekten af samtidigt administreret ezetimib på ciclosporineksponering hos nyretransplanterede patienter. Der bør udvises forsigtighed, når Ezetimib "Medical Valley" initieres ved brug af ciclosporin. Ciclosporinkoncentrationer bør monitoreres hos patienter, der får Ezetimib "Medical Valley" og ciclosporin (se pkt. 4.4).

Antikoagulanter

I et studie med tolv raske voksne mænd havde samtidig administration af ezetimib (10 mg en gang daglig) ikke nogen signifikant effekt på biotilgængeligheden af warfarin og protrombintiden. Efter markedsføring har der imidlertid været rapporteret om øget International Normalised Ratio (INR) hos patienter, hvor ezetimib blev føjet til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetimib "Medical Valley" føjes til warfarin, anden coumarin antikoagulant eller fluindion, bør hensigtsmæssig monitorering af INR foretages (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Samtidig administration af Ezetimib "Medical Valley" med et statin er kontraindiceret under graviditet og amning (se pkt. 4.3), se venligst produktresuméet for det pågældende statin.

Graviditet

Ezetimib "Medical Valley" bør kun gives til gravide kvinder, hvis det er klart nødvendigt. Der findes ingen tilgængelige kliniske data om brug af ezetimib under graviditet. Dyrestudier med brug af ezetimib som monoterapi tyder ikke på direkte eller indirekte skadelig effekt på graviditet, embryoføtal udvikling, fødselsforløb eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Amning

Ezetimib "Medical Valley" bør ikke anvendes under amning. Studier på rotter har vist, at ezetimib udskilles i brystmælk. Det er ukendt, om ezetimib udskilles i human mælk.

Fertilitet

 Der er ingen data fra kliniske studier vedrørende ezetimibs virkning på fertiliteten hos mennesker. Ezetimib havde ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

 Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør der dog tages hensyn til, at svimmelhed har været rapporteret.

**4.8 Bivirkninger**

Tabel med bivirkninger (kliniske studier og erfaring efter markedsføring)

I kliniske studier af op til 112 ugers varighed er ezetimib 10 mg daglig givet alene til 2.396 patienter, sammen med et statin til 11.308 patienter eller i kombination med fenofibrat til 185 patienter. Bivirkningerne var som regel milde og forbigående. Den overordnede forekomst af indberettede bivirkninger for ezetimib var sammenlignelig for ezetimib og placebo. Derudover var seponeringsraten på grund af hændelser sammenlignelig for ezetimib og placebo.

Ezetimib administreret alene eller sammen med et statin

Følgende bivirkninger sås hos patienter, der blev behandlet med ezetimib (N=2.396) og med højere incidens end placebo (N=1.159), eller hos patienter, der blev behandlet med ezetimib sammen med et statin (N=11.308) og med højere incidens, end når statin blev administreret alene (N=9.361). Bivirkninger efter markedsføring kommer fra rapporter om ezetimib, der enten er administreret alene eller sammen med et statin. Bivirkninger observeret i kliniske studier medreferencelægemidlet (som monoterapi eller administreret sammen med et statin) eller referencelægemiddel rapporteret fra brug efter markedsføring enten administreret alene eller sammen med et statin er anført i tabel 1. Disse reaktioner er præsenteret efter systemorganklasse og frekvens.

Frekvens blev defineret som: Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100 til <1/10); Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**Frekvens | Bivirkninger |
| **Blod og lymfesystem** |  |
| Ikke kendt | Trombocytopeni |
| **Immunsystemet** |  |
| Ikke kendt | Overfølsomhed, herunder udslæt, urticaria, anafylaksi og angioødem |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Ikke almindelig | Nedsat appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |
| Ikke kendt | Depression |
| **Nervesystemet** |  |
| Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Paræstesi |
| Ikke kendt | Svimmelhed |
| **Vaskulære sygdomme** |  |
| Ikke almindelig | Hedeture; hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
| Ikke almindelig | Hoste |
| Ikke kendt | Dyspnø |
| **Mave-tarmkanalen** |  |
| Almindelig | Mavesmerter; diarré; flatulens |
| Ikke almindelig | Dyspepsi; gastroøsofageal refluks; kvalme; Tør mund; gastritis |
| Ikke kendt | Pankreatitis; obstipation |
| **Lever og galdeveje** |  |
| Ikke kendt | Hepatitis; cholelithiasis; cholecystitis |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Ikke almindelig | Pruritus; udslæt; urticaria |
| Ikke kendt | Erythema multiforme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |
| Almindelig | Myalgi |
| Ikke almindelig | Artralgi; muskelkramper; nakkesmerter; rygsmerter; muskelsvaghed; smerter i ekstremiteterne |
| Ikke kendt | Myopati/rhabdomyolyse (se pkt. 4.4) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
| Almindelig | Træthed |
| Ikke almindelig | Brystsmerter; smerter; asteni; perifert ødem |
| **Undersøgelser** |  |
| Almindelig | Forhøjet ALAT og/eller ASAT. |
| Ikke almindelig | Forhøjet CPK; stigning i gamma-glutamyltransferase; unormal leverfunktionstest |

Ezetimib "Medical Valley" administreret i kombination med fenofibrat

Mave-tarm-kanalen: Mavesmerter (almindelig).

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk multicenterstudie hos patienter med kombineret hyperlipidæmi, blev 625 patienter behandlet i op til 12 uger og 576 patienter i op til 1 år. I dette studie gennemgik 172 patienter i behandling med ezetimib og fenofibrat 12 ugers behandling, og 230 patienter i behandling med ezetimib og fenofibrat (inklusive 109 som fik ezetimib alene i de første 12 uger) gennemgik 1 års behandling. Dette studie var ikke designet til at sammenligne usædvanlige hændelser i patientgrupperne. Incidensraterne (95 % konfidensinterval) for klinisk vigtige øgninger (>3 x den øvre normalgrænse, gentagende) i serumtransaminaser var hhv. 4,5 % (1,9; 8,8) og 2,7% (1,2; 5,4) for fenofibratmonoterapi hhv. ezetimib administreret samtidigt med fenofibrat, justeret for behandlingsdosis. Tilsvarende incidensrater for cholecystectomi var hhv. 0,6 % (0,0; 3,1) og 1,7 % (0,6; 4,0) for fenofibratmonoterapi hhv. ezetimib administreret samtidigt med fenofibrat (se pkt. 4.4 og 4.5).

Børn (6-17 år)

I et studie med børn (6-10 år) med heterozygot familiær eller non-familiær hyperkolesterolæmi (n= 138) blev der hos 1,1 % (1 patient) af ezetimib-patienterne set stigninger i ALAT og/eller ASAT (≥3x den øvre normalgrænse, gentagende) sammenlignet med 0 % i placebo-gruppen. Der var ingen stigning i CPK (≥ 10 x den øvre normalgrænse). Der blev ikke rapporteret om tilfælde af myopati.

I et særskilt studie med børn og unge (10-17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (n= 248) blev der hos 3 % (4 patienter) af ezetimib/simvastatin-patienterne set stigninger i ALAT og/eller ASAT (≥3 x den øvre normalgrænse, gentagende) sammenlignet med 2 % (2 patienter) i den gruppe, der fik simvastatin monoterapi; disse tal var henholdsvis 2 % (2 patienter) og 0 % mht. stigning i CPK (≥ 10 x den øvre normalgrænse). Der blev ikke rapporteret om tilfælde af myopati.

Disse studier var ikke egnet til sammenligning af sjældne bivirkninger.

Patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen

I IMPROVE-IT-studiet (se pkt. 5.1) med 18.144 patienter, der blev behandlet med enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9.067; hvoraf 6 % blev optitreret til ezetimib/simvastatin 10/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n=9.077; hvoraf 27 % blev optitreret til simvastatin 80 mg), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige i en median opfølgningsperiode på 6,0 år*.* Seponeringshyppigheden på grund af bivirkninger var 10,6 % for patienter, der blev behandlet med ezetimib/simvastatin, og 10,1 % for patienter, der blev behandlet med simvastatin. Incidensen af myopati var 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin, hvor myopati blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med serum-CK ≥10 gange ULN eller to på hinanden følgende observationer af CK ≥5 og <10 gange ULN. Incidensen af rhabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin, hvor rhabdomyolyse blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med serum-CK ≥10 gange ULN med tegn på nyreskade, ≥5 gange ULN og <10 gange ULN ved to på hinanden følgende lejligheder med tegn på nyreskade eller CK ≥10.000 IE/l uden tegn på nyreskade. Incidensen af vedvarende transaminasestigninger (≥3 x ULN) var 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4).Galdeblærerelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 3,1 % *versus* 3,5 % af patienterne, som blev allokeret til hhv. ezetimib/simvastatin og simvastatin. Incidensen af hospitalsindlæggelser pga. kolecystektomi var 1,5 % i begge behandlingsgrupper. Cancer (defineret som en hvilken som helst ny malignitet) blev diagnosticeret i løbet af studiet hos hhv. 9,4 % *versus* 9,5 %.

Patienter med kronisk nyresygdom

I SHARP-studiet (Study of Heart and Renal Protection) (se pkt. 5.1) med mere end 9.000 patienter, der blev behandlet med en fast dosiskombination med ezetimib 10 mg og simvastatin 20 mg daglig (n=4.650) eller placebo (n=4.620), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige i den gennemsnitlige follow-up periode på 4,9 år. I dette studie blev kun alvorlige bivirkninger samt seponering på grund af bivirkninger registreret. Seponeringshyppigheden på grund af bivirkninger var sammenlignelig (10,4 % hos de patienter, der blev behandlet med ezetimib i kombination med simvastatin, 9,8 % hos patienter, der fik placebo). Incidensen af myopati/rhabdomyolyse var 0,2 % hos patienter, der blev behandlet med ezetimib i kombination med simvastatin og 0,1 % hos patienter, der fik placebo. Vedvarende transaminasestigninger (>3 x øvre normalgrænse) forekom hos 0,7 % af de patienter, der blev behandlet med ezetimib i kombination med simvastatin sammenlignet med 0,6 % af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4). I dette studie var der ingen statistisk signifikante stigninger i incidensen af præ-specificerede bivirkninger, herunder cancer (9,4 % for ezetimib i kombination med simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitis, kolecystektomi eller komplikationer til galdesten eller pankreatitis.

Laboratorieværdier

I kontrollerede kliniske monoterapistudier svarede forekomsten af klinisk betydelige stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥3 x øvre normalgrænse, gentagende) ved ezetimib (0,5 %) til placebokoncentration (0,3 %). I kliniske studier med samtidig administration med et statin var forekomsten 1,3 % for patienter, der er behandlet med ezetimib i kombination med et statin og 0,4 % for patienter, der er behandlet med et statin alene. Disse stigninger var generelt asymptomatiske, ikke forbundne med cholestasis og normaliseredes efter seponering af behandling eller ved fortsat behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier blev CPK >10 x øvre normalgrænse rapporteret for 4 af 1.674 (0,2 %) patienter, der fik ezetimib alene versus 1 af 786 (0,1 %) patienter, der fik placebo, og for 1 af 917 (0,1 %) patienter, der fik ezetimib sammen med et statin *versus* 4 af 929 (0,4 %) patienter, der fik et statin alene. Der var ingen større forekomst af myopati eller rhabdomyolyse forbundet med ezetimib sammenlignet med den relevante kontrolgruppe (placebo eller statin alene) (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I kliniske studier var administration af ezetimib 50 mg/dag i op til 14 dage til 15 raske forsøgspersoner eller 40 mg/dag til 18 patienter med primær hypercholesterolæmi i op til 56 dage generelt veltolereret. Der er ikke observeret toksicitet hos dyr efter orale enkeltdoser af ezetimib på 5.000 mg/kg til rotter og mus og 3.000 mg/kg til hunde.

Der er rapporteret om få tilfælde af overdosering med ezetimib, hvoraf de fleste ikke har været associeret med bivirkninger. Rapporterede bivirkninger har ikke været alvorlige. I tilfælde af overdosering bør symptomatisk og understøttende behandling initieres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 10 AX 09. Andre lipid-modificerende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Ezetimib "Medical Valley" tilhører en ny klasse af lipidsænkende stoffer, der selektivt hæmmer den intestinale absorption af kolesterol og lignende plantesteroler. Ezetimib "Medical Valley" er oralt aktivt og har en virkningsmekanisme, der adskiller sig fra andre klasser af kolesterolsænkende stoffer (f.eks. statiner, galdesyrebindende lægemidler [resiner], fibrinsyrederivater og plantestanoler). Det molekylære mål for ezetimib er steroltransporteren Niemann-Pick Cl-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for den intestinale optagelse af kolesterol og phytosteroler.

Ezetimib virker i tyndtarmens børstesøm og hæmmer absorptionen af kolesterol, hvilket medfører et fald i transporten af intestinalt kolesterol til leveren; statiner nedsætter kolesterolsyntesen i leveren, og sammenlagt giver disse to distinktive virknings­mekanismer komplementar effekt i kolesterolreduktionen. I et klinisk studie af 2 ugers varighed, med 18 hyperkolesterolæmiske patienter, hæmmede Ezetimib "Medical Valley" den intestinale kolesterolabsorption med 54 % sammenlignet med placebo.

Farmakodynamisk virkning

Der er udført en række prækliniske studier med henblik på at fastsætte, hvor selektivt ezetimib hæmmer kolesterolabsorptionen. Ezetimib hæmmede absorptionen af [14C]‑kolesterol uden at påvirke absorptionen af triglycerider, fedtsyrer, galdesyrer, progesteron, ethinylestradiol eller de fedtopløselige vitaminer A og D.

Epidemiologiske studier har vist, at kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er direkte proportionale med koncentrationer af total‑C og LDL‑C og omvendt proportionale med koncentrationen af HDL‑C. Administration af Ezetimib "Medical Valley" sammen med et statin reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser effektivt hos patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kontrollerede, kliniske studier med ezetimib enten som monoterapi eller administreret sammen med et statin reducerede det signifikant totalkolesterol (total-C), low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), apolipoprotein (Apo B) og triglycerider (TG) og øgede high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C) hos patienter med hyperkolesterolæmi.

*Primær hyperkolesterolæmi*

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 8 ugers varighed blev 769 patienter med hyperkolesterolæmi, der allerede var i behandling med et statin og ikke havde nået deres National Cholesterol Education Program (NCEP) LDL-C mål (2,6-4,1 mmol/l [100-160 mg/dl], afhængigt af baseline-karakteristika) randomiseret til enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillæg til deres igangværende statinbehandling.

Blandt statinbehandlede patienter, der ikke havde nået deres LDL‑C mål ved baseline (~82 %), nåede signifikant flere af patienterne randomiseret til ezetimib deres LDL‑C mål ved studiets endpoint sammenlignet med patienter randomiseret til placebo, henholdsvis 72% og 19 %. De tilsvarende LDL-C reduktioner var signifikant forskellige (25 % og 4 % for henholdsvis ezetimib og placebo). Ezetimib i tillæg til igangværende statinbehandling sænkede derudover signifikant total‑C, Apo B og TG og øgede HDL‑C sammenlignet med placebo. Ezetimib eller placebo i tillæg til statinbehandling reducerede det gennemsnitlige C‑reaktive protein med henholdsvis 10 % og 0 % fra baseline.

I to dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier af 12 ugers varighed med 1.719 patienter med primær hyperkolesterolæmi sænkede ezetimib 10 mg signifikant total‑C (13 %), LDL‑C (19 %), Apo B (14 %) og TG (8 %) og øgede HDL‑C (3 %) sammenlignet med placebo. Derudover havde ezetimib ingen effekt på plasmakoncentrationen af de fedtopløselige vitaminer A, D og E, ingen effekt på prothrombin-tiden og som andre lipidsænkende stoffer hæmmede ezetimib ikke den adrenokortikale produktion af steroidhormon.

I et dobbeltblindet, kontrolleret klinisk multicenterstudie (ENHANCE) blev 720 patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi randomiseret til at få ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg (n = 357) eller simvastatin 80 mg (n = 363) i to år. Det primære formål med studiet var at undersøge effekten af kombinationsbehandlingen med ezetimib/simvastatin på intima-media tykkelsen (IMT) i carotis communis sammenlignet med simvastatin monoterapi. Denne surrogatmarkørs indvirkning på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er endnu ikke fastslået.

Der var ingen signifikant forskel (p = 0,29) mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til primært endepunkt, dvs. ændring i gennemsnitlig IMT af alle seks segmenter i halspulsåren målt ved B-mode ultralyd. Med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg alene øgedes intima-media tykkelsen med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058 mm i løbet af studiets 2 års varighed (gennemsnitlig halspulsåre-IMT var ved baseline henholdsvis 0,68 mm og 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg sænkede LDL-C, total-C, Apo-B og TG signifikant mere end simvastatin 80 mg. Den procentuelle stigning i HDL-C var den samme for de to behandlingsgrupper. De indberettede bivirkninger for ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil.

*Pædiatrisk population*

138 patienter (59 drenge og 79 piger) i alderen 6-10 år (gennemsnitlig alder 8,3 år) med heterozygot familiær eller non-familiær hyperkolesterolæmi (HeFH) og med LDL-C-niveauer ved baseline mellem 3,74 og 9,92 mmol/l blev i et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie randomiseret til enten ezetimib 10 mg eller placebo i 12 uger.

Ved uge 12 reducerede ezetimib signifikant total-C (-21 % *versus* 0 %), LDL-C (-28 % *versus* -1 %), Apo-B (-22 % *versus* -1 %) og non-HDL-C (-26 % *versus* 0 %) sammenlignet med placebo. Resultaterne for de to behandlingsgrupper var sammenlignelige mht. TG og HDL-C (henholdsvis -6 % *versus* +8 % og +2 % *versus* +1 %).

142 drenge (Tanner Stage II og derover) og 106 piger efter menarche, i alderen 10-17 år (gennemsnitlig alder 14,2 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (HeFH) og med LDL-C-niveauer ved baseline mellem 4,1 og 10,4 mmol/l blev i et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie randomiseret til enten ezetimib 10 mg sammen med simvastatin (10, 20 eller 40 mg) eller simvastatin (10, 20 eller 40 mg) alene i 6 uger, ezetimib sammen med 40 mg simvastatin eller 40 mg simvastatin alene i de næste 27 uger, og open-label ezetimib sammen med simvastation (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i 20 uger derefter.

Ved uge 6 reducerede ezetimib sammen med simvastatin (alle doser) signifikant total-C (38 % *versus* 26 %), LDL-C (49 % versus 34 %), Apo-B (39 % *versus* 27 %) og non-HDL-C (47 % *versus* 33 %) sammenlignet med simvastatin (alle doser) alene. Resultaterne for de to behandlingsgrupper var sammenlignelige mht. TG og HDL-C (henholdsvis -17 % *versus* -12 % og +7 % *versus* 6 %. Ved uge 33 var resultaterne i overensstemmelse med resultaterne ved uge 6 og signifikant flere af de patienter, der fik ezetimib og 40 mg simvastatin (62 %) opnåede det ideelle mål iht. NCEP AAP (National Cholesterol Education Program/American Academy of Pediatrics) (<2,8 mmol/l [110 mg/dl] for LDL-C sammenlignet med de patienter, der fik 40 mg simvastatin (25 %) Ved uge 53, hvor open-label forlængelsen sluttede, var effekten på lipidparametrene den samme.

Ezetimibs sikkerhed og virkning sammen med doser af simvastatin på over 40 mg daglig er ikke undersøgt hos børn i alderen 10-17 år. Ezetimibs sikkerhed og virkning sammen med simvastatin er ikke undersøgt hos børn i alderen <10 år.

Langtidsvirkningen af ezetimib hos patienter under 17 år til reduktion af morbiditet og mortalitet i voksenalderen er ikke undersøgt.

*Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser*

IMPROVE-IT-studiet (*The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie med 18.144 patienter, som blev inkluderet inden for 10 dage efter hospitalsindlæggelse for akut koronarsyndrom (AKS; enten akut myokardieinfarkt [MI] eller ustabil angina [UA]). Patienterne havde et LDL‑C ≤125 mg/dl (≤3,2 mmol/l) på tidspunktet for symptomdebut på AKS, hvis de ikke havde fået lipidsænkende behandling, eller ≤100 mg/dl (≤2,6 mmol/l), hvis de havde fået lipidsænkende behandling. Alle patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9.067) eller simvastatin 40 mg (n=9.077), og de blev fulgt i en medianperiode på 6,0 år.

Patienterne havde en gennemsnitsalder på 63,6 år; 76 % var mænd, 84 % var kaukasere og 27 % var diabetikere. Den gennemsnitlige LDL-C-værdi på tidspunktet for hændelsen, der kvalificerede patienterne til studiet, var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for de patienter, der fik lipidsænkende behandling (n=6.390) og 101 mg/dl (2,6 mmol/l) for de patienter, der ikke tidligere havde fået lipidsænkende behandling (n=11.594). Forud for hospitalsindlæggelse for den kvalificerende AKS-hændelse var 34 % af patienterne i statinbehandling. Efter et år var det gennemsnitlige LDL-C for patienter, som fortsat var i behandling, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) for gruppen med ezetimib/simvastatin og 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) for gruppen med simvastatin-monoterapi. Lipidværdierne blev generelt opnået for de patienter, som forblev i behandling med studiemedicin.

Det primære endepunkt var sammensat af kardiovaskulær død (CV-død), større koronare hændelser (MCE; defineret som ikke-letalt myokardieinfarkt, dokumenteret ustabil angina, som krævede hospitalsindlæggelse eller alle koronare revaskulariseringsprocedurer, som fandt sted mindst 30 dage efter den randomiserede behandlingsallokering) og ikke-letal apopleksi. Studiet påviste, at behandling med ezetimib i tillæg til behandling med simvastatin gav en inkrementel fordel med hensyn til at reducere det primære sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, MCE og ikke-letal apopleksi sammenlignet med simvastatin som monoterapi (relativ risikoreduktion på 6,4 %, p=0,016). Det primære endepunkt forekom hos 2.572 ud af 9.067 patienter (7-års Kaplan-Meier [KM]-rate 32,72 %) i gruppen med ezetimib/simvastatin og 2.742 ud af 9.077 patienter (7-års KM-rate 34,67 %) i gruppen med simvastatin-monoterapi (se figur 1 og tabel 2). Denne inkrementelle fordel forventes at være tilsvarende ved samtidig administration af andre statiner, som har vist sig at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser effektivt. Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (se tabel 2).

Der var en generel fordel ved alle tilfælde af apopleksi. Der var dog en lille ikke-signifikant stigning i hæmoragisk apopleksi i gruppen med ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen med simvastatin-monoterapi (se tabel 2). Risikoen for hæmoragisk apopleksi, når ezetimib administreres sammen med højpotente statiner i langvarige *outcome*-studier, er ikke undersøgt.

Behandlingseffekten af ezetimib/simvastatin var generelt overensstemmende med de samlede resultater på tværs af mange undergrupper, inklusive køn, alder, race, diabetes mellitus i anamnesen, lipidniveauer ved *baseline*, tidligere statinbehandling, tidligere apopleksi og hypertension.

Figur 1: Effekt af ezetimib/simvastatin på det primære sammensatte endepunkt
kardiovaskulær død, større koronar hændelse eller ikke-letal apopleksi



Tabel 2

Større kardiovaskulære hændelser pr. behandlingsgruppe hos alle randomiserede patienter i IMPROVE-IT

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald** | **Ezetimib/simvastatin10/40 mga(N=9.067)** | **Simvastatin 40 mgb(N=9.077)** | ***Hazard Ratio*(95 % CI)** | **p-værdi** |
|  | n | K-M % c | n | K-M % c |  |  |
| Primært sammensat virkningsendepunkt |
| (CV-død, større koronare hændelser og ikke-letal apopleksi) | 2.572 | 32,72 % | 2.742 | 34,67 % | 0,936 (0,887; 0,988) | 0,016 |
| Sekundære sammensatte virkningsendepunkter |
| CHD-død, ikke-letalt MI, akut koronar revaskularisering efter 30 dage | 1.322 | 17,52 % | 1.448 | 18,88 % | 0,912 (0,847; 0,983) | 0,016 |
| MCE, ikke-letal apopleksi, død (af alle årsager) | 3.089 | 38,65 % | 3.246 | 40,25 % | 0,948 (0,903; 0,996) | 0,035 |
| CV-død, ikke-letalt MI, ustabil angina, der kræver hospitalsindlæggelse, revaskularisering, ikke-letal apopleksi | 2.716 | 34,49 % | 2.869 | 36,20 % | 0,945 (0,897; 0,996) | 0,035 |
| **Komponenter i det primære sammensatte endepunkt og udvalgte virkningsendepunkter** (første forekomst af specificeret hændelse når som helst) |
| Kardiovaskulær død | 537 | 6,89 % | 538 | 6,84 % | 1,000 (0,887; 1,127) | 0,997 |
| Større koronar hændelse: |  |  |  |  |  |  |
|  Ikke-letalt MI | 945 | 12,77 % | 1.083 | 14,41 % | 0,871 (0,798; 0,950) | 0,002 |
|  Ustabil angina, der kræver hospitalsindlæggelse | 156 | 2,06 % | 148 | 1,92 % | 1,059 (0,846; 1,326) | 0,618 |
|  Koronar revaskularisering efter 30 dage | 1.690  | 21,84 % | 1.793 | 23,36 % | 0,947 (0,886; 1,012) | 0,107 |
| Ikke-letal apopleksi | 245 | 3,49 % | 305 | 4,24 % | 0,802 (0,678; 0,949) | 0,010 |
| Alle tilfælde af MI (letale og ikke-letale) | 977 | 13,13 % | 1.118 | 14,82 % | 0,872 (0,800; 0,950) | 0,002 |
| Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale) | 296 | 4,16 % | 345 | 4,77 % | 0,857 (0,734; 1,001) | 0,052 |
|  Ikke-hæmoragisk apopleksi d | 242 | 3,48 % | 305 | 4,23 % | 0,793 (0,670; 0,939) | 0,007 |
|  Hæmoragisk apopleksi | 59 | 0,77 % | 43 | 0,59 % | 1,377 (0,930; 2,040) | 0,110 |
| Død uanset årsag | 1.215 | 15,36 % | 1.231 | 15,28 % | 0,989 (0,914; 1,070) | 0,782 |

a 6 % blev optitreret til ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

b 27 % blev optitreret til simvastatin 80 mg.

c Kaplan-Meier-estimat efter 7 år.

d Inkluderer iskæmisk apopleksi eller apopleksi, hvor årsagen er uafklaret.

*Forebyggelse af større vaskulære hændelser ved kronisk nyresygdom*

SHARP-studiet (*The Study of Heart and Renal Protection*) var et multinationalt, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie udført med 9.438 patienter med kronisk nyresygdom, hvoraf en tredjedel var i dialyse ved *baseline*. I alt 4.650 patienter blev allokeret til en fast dosiskombination med ezetimib 10 mg og simvastatin 20 mg og 4.620 til placebo; de blev fulgt i en gennemsnitlig periode på 4,9 år. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 62 år, og 63 % var mænd, 72 % kaukasere, 23 % diabetikere og for de patienter, der ikke var i dialyse, var den gennemsnitlige estimerede glomerulære filtrationsrate (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m2. Der var ingen lipide inklusionskriterier. Gennemsnitligt LDL-C var ved *baseline* 108 mg/dl. Efter et år, også inkluderende patienter, der ikke længere tog studiemedicin, var LDL-C reduceret med 26 % i forhold til placebo ved simvastatin 20 mg alene og 38 % ved ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg.

Den primære sammenligning specificeret i SHARP-studiet var en *intention-to-treat* analyse af "større vaskulære hændelser" (defineret som ikke-letalt myokardieinfarkt eller hjertedødsfald, apopleksi eller revaskulariseringsprocedurer) kun hos de patienter, der initialt blev randomiseret til gruppen med ezetimib i kombination med simvastatin (n=4.193) eller placebogruppen (n=4.191). De sekundære analyser omfattede det samme sammensatte endepunkt analyseret for hele den kohorte (ved studiets *baseline* eller i år 1), der blev randomiseret til ezetimib i kombination med simvastatin (n=4.650) eller placebo (n=4.620) samt komponenterne i dette sammensatte endepunkt.

Den primære endepunktsanalyse viste, at ezetimib i kombination med simvastatin reducerede risikoen for større vaskulære hændelser signifikant (749 patienter med hændelser i placebogruppen *versus* 639 i gruppen med ezetimib i kombination med simvastatin) med en relativ risikoreduktion på 16 % (p=0,001).

Studiedesignet har dog ikke taget hensyn til et separat bidrag fra monokomponenten ezetimib til signifikant at reducere risikoen for større vaskulære hændelser hos patienter med kronisk nyresygdom.

De enkelte komponenter af større vaskulære hændelser hos alle randomiserede patienter fremgår af tabel 3. Ezetimib i kombination med simvastatin reducerede signifikant risikoen for apopleksi og revaskularisering. Der var numeriske, men ikke signifikante forskelle i ikke-letalt myokardieinfarkt og hjertedødsfald i favør for ezetimib i kombination med simvastatin.

Tabel 3

Større vaskulære hændelser pr. behandlingsgruppe hos alle randomiserede patienter i SHARPa

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Udfald | Ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg(N=4.650) | Placebo(N=4.620) | *Risk Ratio*(95 % CI) | P-værdi |
| Større vaskulære hændelser  | 701 (15,1 %) | 814 (17,6 %) | 0,85 (0,77-0,94) | 0,001 |
|  Ikke-letalt myokardieinfarkt | 134 (2,9 %) | 159 (3,4 %) | 0,84 (0,66-1,05) | 0,12 |
|  Hjertedødsfald | 253 (5,4 %) | 272 (5,9 %) | 0,93 (0,78-1,10) | 0,38 |
|  Apopleksi  | 171 (3,7 %) | 210 (4,5 %) | 0,81 (0,66-0,99) | 0,038 |
|  Ikke-hæmoragisk apopleksi | 131 (2,8 %) | 174 (3,8 %) | 0,75 (0,60-0,94) | 0,011 |
|  Hæmoragisk apopleksi | 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 |
| Større aterosklerotiske hændelserb  | 526 (11,3 %) | 619 (13,4 %) | 0,83 (0,74-0,94) | 0,002 |

*aIntention-to-treat-*analyse for alle SHARP-patienter, der blev randomiseret til Ezetimib "Medical Valley" i kombination med simvastatin eller placebo enten ved *baseline* eller i år 1

b Større aterosklerotiske hændelser, defineret som sammensætningen af ikke-letalt myokardieinfarkt, koronar hjertedød, ikke-hæmoragisk apopleksi eller revaskularisering

Den absolutte reduktion i LDL-kolesterol, der blev opnået med ezetimib i kombination med simvastatin, var lavere blandt de patienter, der havde et lavere LDL-C ved *baseline* (<2,5 mmol/l) og hos patienter i dialyse ved *baseline* end hos de øvrige patienter, og de tilsvarende risikoreduktioner i disse to grupper var svækkede.

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)*

Et dobbeltblindet, randomiseret studie af 12 ugers varighed inkluderede 50 patienter med en klinisk og/eller genotypisk HoFH-diagnose, der allerede var i behandling med atorvastatin eller simvastatin (40 mg), med eller uden samtidig LDL-aferese. Ezetimib administreret sammen med atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) reducerede signifikant LDL‑C med 15 % sammenlignet med øgning af dosis af simvastatin eller atorvastatin som monoterapi fra 40 til 80 mg.

*Aortastenose*

Studiet ”*Simvastatin and Ezetimib for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS)*” var et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med en medianvarighed på 4,4 år, der blev udført hos 1.873 patienter med asymptomatisk aortastenose og dokumenteret ved Doppler-måling af peak flow-hastigheden i aorta, der lå i området 2,5 til 4,0 m/sek. Kun patienter, der ansås for ikke at have brug for statinbehandling til reduktion af atherosclerotisk kardiovaskulær sygdomsrisiko, blev inkluderet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til daglig at få placebo eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg samtidigt.

Det primære endepunkt var sammensat af større kardiovaskulære hændelser, bestående af kardiovaskulær død, udskiftning af aortaklapper, venstresidig hjerteinsufficiens på grund af aortastenose, ikke-letalt myokardieinfarkt, koronar bypass (CABG), perkutan koronar intervention (PCI), hospitalsindlæggelse for ustabil angina pectoris og ikke-hæmoragisk apopleksi. De vigtigste sekundære endepunkter var sammensat af undergrupper af hændelseskategorierne for det primære endepunkt.

Sammenlignet med placebo reducerede ezetimib/simvastatin 10/40 mg ikke risikoen for større kardiovaskulære hændelser signifikant. Det primære resultat forekom hos 333 patienter (35,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 355 patienter (38,2 %) i placebogruppen (*hazard ratio* i ezetimib/simvastatin-gruppen 0,96; 95 % konfidens­interval: 0,83 til 1,12; p = 0,59). Udskiftning af aortaklap blev foretaget hos 267 patienter (28,3 %) in ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 278 patienter (29,9 %) i placebogruppen (*hazard ratio* 1,00; 95 % konfidensinterval: 0,84 til 1,18; p = 0,97). Der var færre patienter i ezetimib/simvastatin-gruppen (n = 148), der havde iskæmiske kardiovaskulære hændelser end i placebogruppen (n = 187) (*hazard ratio* 0,78; 95 % konfidensinterval: 0,63 til 0,97; p = 0,02), hovedsageligt på grund af det mindre antal patienter, som fik foretaget koronar bypass.

Cancer forekom hyppigere i ezetimib/simvastatin-gruppen (105 *versus* 70, p = 0,01). Den kliniske relevans af denne observation er usikker, da det samlede antal patienter i det større SHARP-studie med nyopståede tilfælde af cancer ikke afveg (438 i ezetimib/simvastatin-gruppen *versus* 439 i placebogruppen). I IMPROVE-IT-studiet afveg det samlede antal patienter med en hvilken som helst ny malignitet endvidere ikke signifikant (853 i gruppen med ezetimib/simvastatin *versus* 863 i gruppen med simvastatin), og derfor kunne resultatet i SEAS-studiet ikke bekræftes af SHARP- eller IMPROVE-IT-studiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes ezetimib hurtigt og konjugeres i udstrakt grad til en farmakologisk aktiv fenolglucuronid (ezetimib-glucuronid). Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration (Cmax) blev nået inden for 1-2 timer for ezetimib-glucuronid og 4-12 timer for ezetimib. Den absolutte biotilgængelighed for ezetimib kan ikke bestemmes, da stoffet praktisk talt er uopløseligt i væske velegnet til injektion.

Samtidigt fødeindtag (både fedtrige og fedtfattige måltider) har ingen effekt på den orale biotilgængelighed af ezetimib, administreret i form af Ezetimib "Medical Valley" tabletter à 10 mg. Ezetimib "Medical Valley" kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

Ezetimib og ezetimib‑glucuronid bindes henholdsvis 99,7 % og 88-92 % til humane plasmaproteiner.

Biotransformation

Ezetimib metaboliseres primært i tyndtarm og lever via glucuronid-konjugering (fase II- reaktion) med efterfølgende udskillelse via galden. Der er set minimal oxidativ metabolisme (fase I-reaktion) hos alle undersøgte arter. Ezetimib og ezetimib-glucuronid er de primære lægemiddelderiverede stoffer fundet i plasma og udgør henholdsvis ca. 10-20% og 80-90% af den totale mængde stof i plasma. Både ezetimib og ezetimib-glucuronid elimineres langsomt fra plasma med tegn på signifikant enterohepatisk recirkulation. Halveringstiden for ezetimib og ezetimib-glucuronid er ca. 22 timer.

Elimination

Efter oral administration af 14C‑ezetimib (20 mg) til raske frivillige, udgjorde total-ezetimib ca. 93% af den totale radioaktivitet i plasma. Henholdsvis ca. 78 % og 11 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces og urin over en 10 dages opsamlingsperiode. Efter 48 timer fandtes ingen målbare koncentrationer af radioaktivitet i plasma.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Ezetimibs farmakokinetik er ens hos børn >6 år og voksne. Der findes ingen farmakokinetiske data vedrørende børn <6 år. Klinisk erfaring med børn og unge omfatter patienter med HoFH eller HeFH eller sitosterolæmi.

*Ældre*

Plasmakoncentrationer af total-ezetimib er ca. 2 gange højere hos ældre patienter (≥65 år) end hos unge patienter (18-45 år). LDL‑C reduktion og sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos ældre patienter og unge patienter, der er behandlet med Ezetimib "Medical Valley". Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Efter administration af enkeltdosis ezetimib à 10 mg øgedes gennemsnitligt areal under kurven (AUC) for total-ezetimib med ca. 1,7 gang hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh score 5-6) sammenlignet med raske frivillige. I et 14-dages studie med gentagne doser (10 mg daglig) til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh score 7-9) var det gennemsnitlige AUC for total-ezetimib øget med ca. 4 gange på Dag 1 og på Dag 14 sammenlignet med raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat leverfunktion. På grund af den ukendte effekt ved øget optagelse af ezetimib hos patienter med moderat eller svært (Child Pugh score >9) nedsat leverfunktion, anbefales Ezetimib "Medical Valley" ikke til disse patienter (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Efter administration af enkeltdosis ezetimib à 10 mg til patienter med svær nyresygdom (n=8; gennemsnitlig CrCl ≤30 ml/min/1,73 m2), øgedes gennemsnitligt AUC for total-ezetimib ca. 1,5 gange sammenlignet med raske frivillige (n=9). Dette resultat vurderes ikke at være klinisk relevant. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion.

En enkelt patient i dette studie (nyretransplanteret og i behandling med mange lægemidler, inklusive ciclosporin) havde en 12 gange større eksponering for total-ezetimib.

*Køn*

Plasmakoncentrationen af total-ezetimib er lidt højere (ca. 20 %) hos kvinder end hos mænd. LDL‑C reduktion og sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos mænd og kvinder, der er behandlet med ezetimib. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig på baggrund af køn.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier på kronisk toksicitet af ezetimib identificerede ingen organer, der var udsat for toksisk effekt. I hunde, der blev behandlet i 4 uger med ezetimib (≥0,03 mg/kg/dag), øgedes kolesterolkoncentrationen i galdeblæren med en faktor på 2,5 til 3,5 gange. I et et-årigt studie af hunde, der fik doser på op til 300 mg/kg/dag, observeredes imidlertid ingen forhøjet incidens af cholelithiase eller andre hepatobiliære effekter. Signifikansen af disse data hos mennesker er ikke kendt. Litogene risici forbundet med terapeutisk brug af ezetimib kan ikke udelukkes.

I studier med administration af ezetimib sammen med statiner var de toksiske effekter hovedsageligt de samme som dem, der typisk er forbundet med statiner. Nogle af de toksiske effekter var mere udtalte end observeret under behandling med statiner alene. Dette tilskrives farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner i kombinationsterapi. Der var ingen af disse interaktioner i de kliniske studier. Myopati fandtes kun hos rotter efter doser, som var mange gange højere end de humane, terapeutiske doser (ca. 20 gange over AUC niveauet for statiner og 500 til 2.000 gange over AUC niveauet for de aktive metabolitter).

I en serie af *in vivo* og *in vitro* test viste ezetimib, givet alene eller i kombination med statiner, intet genotoksisk potentiale. Langtidscarcinogenicitetstests med ezetimib var negative.

Ezetimib havde ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter, og fandtes heller ikke teratogent hos rotter og kaniner og påvirkede heller ikke den prænatale eller postnatale udvikling. Ezetimib passerede placentabarrieren hos gravide rotter og kaniner, som fik gentagne doser på 1.000 mg/kg/dag. Samtidig administration af ezetimib og statiner var ikke teratogent i rotter. Hos gravide kaniner observeredes et lille antal skeletale misdannelser (sammenvoksede bryst- og haleknogler, reduceret antal haleknogler). Samtidig administration af ezetimib og lovastatin resulterede i embryoletale effekter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Copovidon

Crospovidon

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ikke over 25°C.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Gennemtrykkeligt blister af gennemsigtig triplex (PVC/PE/PVDC)/aluminium

Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 112 og 300 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57510

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. august 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. september 2021