

29. juli 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ezetimib "Richter", tabletter**

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

 28832

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ezetimib "Richter"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

 Hver tablet indeholder 55 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

 Hvide, runde, flade tabletter, diameter ca. 6 mm, mærket "CB3" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Primær hyperkolesterolæmi

 Ezetimib "Richter" administreret samtidig med en HMG-CoA-reduktasehæmmer (statin) er indiceret som supplerende behandling til diæt for patienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolæmi, der ikke behandles tilstrækkeligt med et statin alene.

Ezetimib "Richter" monoterapi er indiceret som supplerende behandling til diæt for patienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolæmi, der ikke kan behandles tilstrækkeligt med et statin, eller som ikke kan tåle et statin.

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Ezetimib "Richter" 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 "Richter" samtidig med et statin.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)

 Ezetimib "Richter" administreret samtidig med et statin er indiceret som supplerende behandling til diæt til patienter med HoFH. Patienterne kan også gives supplerende behandling (f.eks. LDL-aferese).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

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

Den anbefalede dosis er en tablet daglig (10 mg).

Når Ezetimib "Richter" tilføjes til statin-behandling, benyttes enten den anbefalede initialdosis af pågældende statin, eller den allerede etablerede højere statin-dosis fortsættes. I disse tilfælde skal doseringsvejledningen for 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 "Richter" administreres sammen med et statin med påvist kardiovaskulær fordel.

*Samtidig administration med galdesyrebindende lægemidler*

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

*Ældre*

Dosisjustering er ikke påkrævet 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 administreres sammen med simvastatin, følges doseringsvejledningen for simvastatin til børn og unge.

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

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5 til 6). Ezetimib "Richter" bør ikke benyttes til patienter med moderat (Child-Pugh-score 7 til 9) eller alvorlig (Child-Pugh-score >9) leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

Ezetimib "Richter" kan administreres på alle tider af dagen, med eller uden føde.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Med hensyn til samtidig administration af Ezetimib "Richter" og et statin henvises til produktresuméet for pågældende lægemiddel.
* Behandling med Ezetimib "Richter" samtidigt med et statin er kontraindiceret under graviditet og amning.
* Administration af Ezetimib "Richter" 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**

 Med hensyn til samtidig administration af Ezetimib "Richter" og et statin henvises til produktresumeet for pågældende lægemiddel.

Leverenzymer

I kontrollerede undersøgelser med patienter, der fik administreret ezetimib samtidig med administration af et statinpræparat, er der iagttaget efterfølgende stigninger i transaminaserne (≥3 gange øvre normalgrænse). Når Ezetimib "Richter" administreres samtidig med et statinpræparat, bør der foretages leverfunktionsprøver, når behandlingen påbegyndes og i henhold til de anbefalinger, der gives for statinpræparatet (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 dagligt (n=9.067) eller simvastatin 40 mg dagligt (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 9000 patienter med kronisk nyresygdom blev randomiseret til ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620) (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 indberettet tilfælde af myopati og rhabdomyolyse med ezetimib. De fleste af de patienter, der udviklede rhabdomyolyse, tog et statin samtidigt med ezetimib. Der er imidlertid meget sjældent indberettet rhabdomyolyse i forbindelse med ezetimib monoterapi, og meget sjældent med tilføjelse af ezetimib til andre lægemidler, der vides at være forbundet med øget risiko for rhabdomyolyse. Hvis der er mistanke om myopati baseret på muskelsymptomer, eller hvis dette er bekræftet ved en koncentration af kreatinfosfokinase (CPK) >10 gange øvre normalgrænse, bør ezetimib, alle statiner samt alle andre lægemidler, som patienten tager samtidigt, seponeres med det samme. Alle patienter, der starter behandling med Ezetimib "Richter", bør gøres opmærksom på risikoen for myopati og opfordres til ufortøvet at indberette 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 dagligt (n=9.067) eller simvastatin 40 mg dagligt (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 9000 patienter med kronisk nyresygdom blev randomiseret til ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620) (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).

Nedsat leverfunktion

På grund af den ukendte effekt af den øgede optagelse af ezetimib hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion frarådes Ezetimib "Richter" til disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

 Ezetimibs sikkerhed og effekt hos patienter i alderen 6-10 år med heterozygot familiær eller non-familiær hyperkolesterolæmi er blevet vurderet i en 12-ugers placebo-kontrolleret klinisk undersøgelse. 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 under 6 år (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhed og effekt ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin hos patienter i alderen 10-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er blevet vurderet i en kontrolleret klinisk undersøgelse af unge drenge (Tanner trin II eller højere) og hos piger mindst et år efter menarche.

I denne begrænsede, kontrollerede undersøgelse 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 effekt 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 effekt ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter under 10 år (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Fibrater

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

Hvis der er mistanke om kolelitiasis hos en patient, der behandles med Ezetimib "Richter" og fenofibrat, er galdeblæreundersøgelser påkrævede, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ciclosporin

Der bør udvises forsigtighed, når Ezetimib "Richter" initieres ved brug af ciclosporin. Ciclosporinkoncentrationer bør overvåges hos patienter, der får Ezetimib "Richter" og ciclosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulanter

Hvis Ezetimib "Richter" tilføjes til warfarin, en anden cumarin-antikoagulant eller fluindion, bør INR (*international normalised ratio*) overvåges på hensigtsmæssig vis (se pkt. 4.5).

*Hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder 55 mg lactosemonohydrat pr. tablet. 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 undersøgelser vist, at ezetimib ikke inducerer lægemiddel­metaboliserende cytokrom-P450-enzymer. Der er ikke iagttaget klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem ezetimib og lægemidler, der vides at metaboliseres via cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller *N*-acetyltransferase.

I kliniske interaktionsundersøgelser påvirkede ezetimib ikke farmakokinetikken af dapson, dextrometorphan, digoxin, oral antikonception (ethinylestradiol 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 det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) af total-ezetimib (ezetimib + ezetimibglucuronid) med ca. 55 %. Den trinvise reduktion af LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) opnået ved tillæg af ezetimib til cholestyramin kan mindskes ved denne interaktion (se pkt. 4.2).

Fibrater

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

Hvis der er mistanke om kolelitiasis hos en patient, der behandles med Ezetimib "Richter" og fenofibrat, er galdeblæreundersøgelser påkrævede, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.8).

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

Samtidig administration af ezetimib og andre fibrater er ikke undersøgt.

Fibrater kan øge kolesteroludskillelsen i galden, medførende kolelitiasis. I dyreforsøg øgede ezetimib i nogle tilfælde kolesterol i galden, men ikke hos alle arter (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at den terapeutiske brug af ezetimib er forbundet med litogen risiko.

Statiner

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

Ciclosporin

I en undersøgelse af otte postoperative nyretransplanterede patienter med kreatinin­clearance på >50 ml/min på en stabil dosis af ciclosporin medførte en enkeltdosis på 10 mg ezetimib en forøgelse i gennemsnitlig AUC for total-ezetimib på 3,4 gange (interval 2,3 til 7,9 gange) i forhold til en rask kontrolgruppe, der i en anden undersøgelse (n = 17) fik ezetimib alene. I en anden undersøgelse viste en nyretransplanteret patient med svært nedsat nyrefunktion, der fik ciclosporin og flere andre slags medicin, en 12 gange større eksponering for total-ezetimib end samtidige kontrolpersoner, der kun fik ezetimib. I en overkrydsningsundersøgelse over to perioder hos 12 raske personer medførte daglig administration af 20 mg ezetimib i otte dage sammen med en enkelt 100 mg dosis ciclosporin på dag 7 en gennemsnitlig 15 % forøgelse i AUC for ciclosporin (interval: 10 % fald til 51 % øgning) i forhold til en enkeltdosis ciclosporin alene på 100 mg. Der er ikke udført en kontrolleret undersøgelse af effekten af samtidigt administreret ezetimib på ciclosporineksponering hos nyretransplanterede patienter. Der bør udvises forsigtighed, når ezetimib initieres ved brug af ciclosporin. Ciclosporinkoncentrationerne bør overvåges hos patienter, der får ezetimib og ciclosporin (se pkt. 4.4).

Antikoagulanter

I en undersøgelse med 12 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 indberettet øget INR (*international normalised ratio*) hos patienter, hvor ezetimib blev tilføjet til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetimib "Richter" tilføjes til warfarin, en anden cumarin-antikoagulant eller fluindion, bør hensigtsmæssig overvågning af INR foretages (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

 Samtidig administration af Ezetimib "Richter" med et statin er kontraindiceret under graviditet og amning (se pkt. 4.3), se produktresumeet for pågældende statin.

 Fertilitet

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

Graviditet

Ezetimib "Richter" bør kun gives til gravide kvinder på tvingende indikation. Der findes ingen tilgængelige kliniske data om brug af ezetimib under graviditet. Undersøgelser med dyr 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 "Richter" bør ikke benyttes under amning. Undersøgelser af rotter har vist, at ezetimib udskilles i modermælk. Det vides ikke, om ezetimib udskilles i modermælk.

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

 Ikke mærkning.

 Der er ikke udført undersøgelser 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 over bivirkninger (kliniske studier og erfaring efter markedsføring)

I kliniske undersøgelser af op til 112 ugers varighed blev ezetimib 10 mg daglig givet alene til 2.396 patienter eller med et statin til 11308 patienter eller i kombination med fenofibrat til 185 patienter. Bivirkningerne var som regel milde og forbigående. Den overordnede forekomst af indberettede bivirkninger var sammenlignelig for ezetimib og placebo. Derudover var seponeringsraten på grund af bivirkninger sammenlignelig for ezetimib og placebo.

Ezetimib administreret alene eller sammen med et statin.

Følgende bivirkninger sås hos patienter, der blev behandlet med ezetimib (N=2396) og med højere incidens end placebo (N=1159), eller hos patienter, der blev behandlet med ezetimib sammen med et statin (N=11308) og med højere incidens, end når statin blev administreret alene (N=9361). Bivirkninger efter markedsføring kommer fra rapporter om ezetimib, der enten er administreret alene eller sammen med et statin.

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).

|  |
| --- |
| **Ezetimib monoterapi** |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Frekvens** |
| Metabolisme og ernæring | Nedsat appetit | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture, hypertension | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominale smerter, diaré, flatulens | Almindelig |
| Dyspepsi, gastroøsofageal reflux, kvalme | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi, muskelspasmer, nakkesmerter | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed | Almindelig |
| Brystsmerter, smerter | Ikke almindelig |
| Undersøgelser | Øget ALAT og/eller ASAT; øget CPK; stigning i gamma-glutamyltransferase; unormal leverfunktionstest. | Ikke almindelig |
| **Yderligere bivirkninger med ezetimib sammen med et statin** |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Frekvens** |
| Nervesystemet | Hovedpine | Almindelig |
| Paræstesi | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed, gastritis | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | Pruritus, udslæt, urticaria | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi | Almindelig |
| Rygsmerter, muskelsvækkelse, smerter i ekstremiteter | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni, perifert ødem | Ikke almindelig |
| Undersøgelser | Øget ALAT og/eller ASAT | Almindelig |
| **Erfaring efter markedsføring (med eller uden et statin)** |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Frekvens** |
| Blod og lymfesystem | Trombocytopeni | Ikke kendt |
| Immunsystemet | Overfølsomhed, herunder udslæt, urticaria, anafylaksi og angioødem | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Depression | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Svimmelhed, paræstesi | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Pankreatitis, obstipation | Ikke kendt |
| Lever og galdeveje | Hepatitis, cholelithiasis, cholecystitis | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Erythema multiforme | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi, myopati/rhabdomyolyse (se pkt. 4.4) |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni | Ikke kendt |

Administration af ezetimib sammen med et fenofibrat

*Mave-tarm-kanalen:* Abdominalsmerter (almindelig).

I en multi-center, dobbeltblind, placebokontrolleret klinisk undersøgelse med patienter med kombineret hyperlipidæmi blev 625 patienter behandlet i op til 12 uger og 576 patienter i op til 1 år. I denne undersøgelse gennemgik 172 patienter i behandling med ezetimib og fenofibrat 12 ugers behandling, og 230 patienter i behandling med ezetimib og fenofibrat (herunder 109, der fik ezetimib alene i de første 12 uger) gennemgik 1 års behandling. Denne undersøgelse var ikke designet til at sammenligne usædvanlige hændelser i behandlingsgrupperne. Incidensraterne (95 %-konfidensinterval) for klinisk vigtige forøgelser (>3 gange 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 kolecystektomi var hhv. 0,6 % ([0,0; 3,1]) for fenofibratmonoterapi henholdsvis 1,7 % ([0,6; 4,0]) for ezetimib administreret samtidigt med fenofibrat (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pædiatrisk population (6 til 17 år)

I en undersøgelse 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 (≥ 10x den øvre normalgrænse). Der blev ikke rapporteret om tilfælde af myopati.

I en særskilt undersøgelse af børn og unge (10-17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (n = 248) blev der hos 3 % (4 patienter) af ezetimib/simvastatin-patienterne iagttaget stigninger i ALAT og/eller ASAT (≥3 gange øvre normalgrænse, gentagende) i forhold til 2 % (2 patienter) i den gruppe, der fik simvastatin monoterapi; disse tal var 2 % (2 patienter) henholdsvis 0 % med hensyn til stigning i CPK (≥10 gange øvre normalgrænse). Der er ikke indberettet tilfælde af myopati.

Disse undersøgelser 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 %.

Kronisk nyresygdom

I SHARP-studiet (Study of Heart and Renal Protection) (se pkt. 5.1) med mere end 9000 patienter, der blev behandlet med en fast dosiskombination med ezetimib 10 mg og simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige i den gennemsnitlige follow-up periode på 4,9 år. I denne undersøgelse 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 denne undersøgelse 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 monoterapiundersøgelser svarede forekomsten af klinisk betydelige stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥3 gange øvre normalgrænse, gentagende) ved ezetimib (0,5 %) til placebokoncentration (0,3 %). I kliniske undersøgelser af 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 kolestasis og normaliseredes efter seponering af behandling eller ved fortsat behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske undersøgelser er der rapporteret om CPK >10 gange øvre normalgrænse for 4 af 1674 (0,2 %) patienter, der fik ezetimib alene mod 1 af 786 (0,1 %) patienter, der fik placebo, og for 1 af 917 (0,1 %) patienter, der fik ezetimib sammen med et statin mod 4 af 929 (0,4 %) patienter, der fik et statin alene. Der var ingen større forekomst af myopati eller rhabdomyolyse forbundet med ezetimib i forhold til 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 undersøgelser 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 hyperkolesterolæmi i op til 56 dage generelt veltolereret. Der er ikke iagttaget toksicitet hos dyr efter orale enkeltdoser af ezetimib på 5000 mg/kg til rotter og mus og 3000 mg/kg til hunde.

Der er indberettet få tilfælde af overdosering med ezetimib, hvoraf de fleste ikke har været forbundet med bivirkninger. De indberettede 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. Lipid-modificerende midler. Andre lipid-modificerende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Ezetimib tilhører en ny klasse af lipidsænkende stoffer, der selektivt hæmmer den intestinale absorption af kolesterol og beslægtede plantesteroler. Ezetimib 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 steroltransportøren NPC1L1 (Niemann-Pick Cl-Like 1), der er ansvarlig for den intestinale optagelse af kolesterol og fytosteroler.

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 til sammen har disse to distinkte virkningsmekanismer komplementær effekt på kolesterolreduktionen. I en klinisk undersøgelse af 2 ugers varighed med 18 hyperkolesterolæmiske patienter hæmmede ezetimib den intestinale kolesterolabsorption med 54 % i forhold til placebo.

Farmakodynamisk virkning

Der er udført en række prækliniske undersøgelser 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 undersøgelser har vist, at kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ligefrem proportional med koncentrationen af total-C og LDL-C og omvendt proportional med koncentrationen af HDL-C.

Administration af Ezetimib "Richter" 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 undersøgelser med ezetimib enten som monoterapi eller administreret sammen med et statin reducerede det signifikant total-C (total kolesterol), LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*), Apo B (apolipoprotein) og TG (triglycerider) og øgede HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) hos patienter med hyperkolesterolæmi.

Primær hyperkolesterolæmi

I en dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse af 8 ugers varighed blev 769 patienter med hyperkolesterolæmi, der allerede var i behandling med et statin og ikke havde nået deres LDL-C-mål i henhold til NCEP (*National Cholesterol Education Program*) (2,6 til 4,1 mmol/l = 100 til 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 undersøgelsesmålet i forhold til patienter randomiseret til placebo, 72 % henholdsvis 19 %. De tilsvarende reduktioner af LDL-C var signifikant forskellige (25 % for ezetimib henholdsvis 4 % for placebo). Ezetimib i tillæg til igangværende statinbehandling sænkede derudover signifikant total-C, Apo B og TG og øgede HDL-C i forhold til placebo. Ezetimib eller placebo i tillæg til statinbehandling reducerede det gennemsnitlige C-reaktive protein med 10 % henholdsvis 0 % fra baseline.

I to dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser 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 %) i forhold til placebo. Derudover havde ezetimib ingen effekt på plasma­koncentrationen af fedtopløselige vitaminer A, D og E, ingen effekt på prothrombintiden, og som andre lipidsænkende stoffer hæmmede ezetimib ikke den adrenokortikale produktion af steroidhormon.

I en dobbeltblind, kontrolleret klinisk multicenterundersøgelse (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 undersøgelsen var at undersøge effekten af kombinations­behandlingen med ezetimib/simvastatin på intima-media tykkelsen (IMT) i carotis communis i forhold til simvastatin-monoterapi. Denne surrogatmarkørs indvirkning på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er endnu ikke fastslået.

Der var ingen signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til primært endepunkt, dvs. ændring i gennemsnitlig IMT af alle seks segmenter i carotis 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 0,0111 mm henholdsvis 0,0058 mm i løbet af undersøgelsens 2 års varighed (gennemsnitlig carotis-IMT var ved baseline 0,68 mm henholdsvis 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 en dobbeltblindet, kontrolleret multicenterundersøgelse 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 trin II eller højere) og 106 piger efter menarche, i alderen 10-17 år (gennemsnitsalder 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 en dobbeltblindet, kontrolleret multicenterundersøgelse 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 simvastatin (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 % mod 26 %), LDL-C (49 % mod 34 %), Apo-B (39 % mod 27 %) og ikke-HDL-C (47 % mod 33 %) i forhold til simvastatin alene (alle doser). Resultaterne for de to behandlingsgrupper var sammenlignelige med hensyn til TG og HDL-C (–17 % mod

–12 % henholdsvis +7 % mod +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 i henhold til NCEP AAP (*National kolesterol Education Program*, *American Academy of Pediatrics*) (<2,8 mmol/l = 110 mg/dl for LDL-C i forhold til de patienter, der fik 40 mg simvastatin (25 %). Ved uge 53, hvor open-label forlængelsen sluttede, var effekten på lipidparametrene den samme.

Effekt og sikkerhed for ezetimib sammen med doser af simvastatin på over 40 mg daglig er ikke undersøgt hos børn i alderen 10-17 år. Sikkerhed og effekt af ezetimib sammen med simvastatin er ikke undersøgt hos børn i alderen <10 år. Langtidseffekten af behandling med 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 1). 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 1).

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 1). 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 1**

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald** | **Ezetimib/simvastatin10/40 mg**a**(N=9,067)** | **Simvastatin 40 mg**b**(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 apopleksid | 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 2. 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 2**

**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 |

*a Intention-to-treat-*analyse for alle SHARP-patienter, der blev randomiseret til ezetimib 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)

En dobbeltblind, randomiseret undersøgelse af 12 ugers varighed inkluderede 50 patienter med en klinisk og/eller genotypisk HoFH-diagnose, der i forvejen 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 % i forhold til forøgelse af dosis af simvastatin eller atorvastatin som monoterapi fra 40 til 80 mg.

Aortastenose

Undersøgelsen "*Simvastatin and ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*" (SEAS) var en dobbeltblind, placebokontrolleret multicenterundersøgelse med en medianvarighed på 4,4 år, der blev udført med 1873 patienter med asymptomatisk aortastenose og dokumenteret ved doppler-måling af den maksimale strømningshastighed i aorta, der lå i intervallet 2,5 til 4,0 m/s. Kun patienter, der ansås for ikke at have brug for statinbehandling til reduktion af aterosklerotisk 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 svære kardiovaskulære hændelser bestående af kardiovaskulær død, udskiftning af aortaklapper, venstresidig hjerteinsufficiens på grund af aortastenose, ikke-letal myokardieinfarkt, koronar bypass (CABG), perkutan koronar intervention (PCI), hospitalsindlæggelse for ustabil angina pectoris og ikke-hæmorragisk apopleksi. De vigtigste sekundære endepunkter var sammensat af undergrupper af hændelseskategorierne for det primære endepunkt.

I forhold til placebo reducerede ezetimib/simvastatin 10/40 mg ikke risikoen for svære kardiovaskulære hændelser signifikant.

Det primære resultat forekom hos 333 patienter (35,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 355 patienter (38,2 %) i placebogruppen (risikoratio i ezetimib/simvastatin-gruppen 0,96; 95 %-konfidensinterval: [0,83; 1,12]; p = 0,59). Udskiftning af aortaklap blev foretaget hos 267 patienter (28,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 278 patienter (29,9 %) i placebogruppen (risikoratio 1,00; 95 %-konfidensinterval: [0,84; 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) (risikoratio 0,78; 95 %-konfidensinterval: [0,63; 0,97]; p = 0,02), hovedsageligt på grund af det mindre antal patienter, der fik foretaget koronar bypass.

Cancer forekom hyppigere i ezetimib/simvastatin-gruppen (105 mod 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 til 2 timer for ezetimib-glucuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Den absolutte biotilgængelighed af ezetimib kan ikke bestemmes, da stoffet er stort set uopløseligt i væsker, der egner sig til injektion.

Samtidig fødeindtagelse (både fedtrige og fedtfattige måltider) har ingen effekt på den orale biotilgængelighed af ezetimib administreret i form af ezetimibtabletter a 10 mg. Ezetimib kan indtages med eller uden fødevarer til.

Fordeling

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

Biotransformation

Ezetimib metaboliseres primært i tyndtarmen og lever via glucuronid-konjugering (fase II- reaktion) med efterfølgende udskillelse via galden. Der er hos alle undersøgte arter iagttaget minimal oxidativ metabolisme (fase­ I-reaktion). Ezetimib og ezetimib-glucuronid er de primære lægemiddelderiverede stoffer fundet i plasma og udgør ca. 10 til 20 % henholdsvis 80 til 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 forsøgspersoner udgjorde total-ezetimib ca. 93 % af den totale radioaktivitet i plasma. Ca. 78 % henholdsvis 11 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces og urin over en opsamlingsperiode på 10 dage. 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.

*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. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos ældre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Efter administration af enkeltdosis ezetimib 10 mg steg det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) for total-ezetimib med ca. 1,7 gange hos patienter med mild nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5-6) i forhold til raske forsøgspersoner. I en undersøgelse på 14 dage 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 ca. 4 gange på dag 1 og på dag 14 i forhold til raske forsøgspersoner. Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med mild nedsat leverfunktion. På grund af den ukendte effekt af den øgede optagelse af ezetimib hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score >9), frarådes ezetimib til disse patienter (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

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

En enkelt patient i denne undersøgelse (nyretransplanteret og i behandling med mange lægemidler, herunder 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**

 Dyreundersøgelser 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 en et-årig undersøgelse 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 undersøgelser 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 undersøgelser. 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 2000 gange over AUC-niveauet for de aktive metabolitter).

I en serie af *in vivo* og *in vitro* tests 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 1000 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

 Cellulose, mikrokrystallinsk (type 102)

 Magnesiumstearat

 Povidon (K29/32)

 Natriumlaurilsulfat

 Croscarmellosenatrium

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Hvid, ugennemsigtigt blisterark af PVC/PE/PVDC/PE/PVC/aluminium, i kartonæske.

Pakningsstørrelser: 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Gedeon Richter Plc.

 Gyömrői út 19-21

 H-1103 Budapest

Ungarn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 52597

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. august 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. juli 2020