

 1. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ezetimibe "Zentiva", tabletter**

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

31987

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ezetimibe "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 79 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet.

Hvide, aflange tabletter med en længde på ca. 8 mm og en bredde på ca. 4 mm, der er glatte på begge sider.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Primær hyperkolesterolæmi

Ezetimibe Zentiva administreret samtidig med en HMG-CoA reduktasehæmmer (statin) er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos patienter med primær (heterozygot familiær og non-familiær) hyperkolesterolæmi, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med et statin alene.

Ezetimibe Zentiva som monoterapi er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos patienter med primær (heterozygot familiær og non-familiær) hyperkolesterolæmi, hvor behandling med et statin er utilstrækkelig eller ikke tåles.

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Ezetimibe Zentiva er indiceret til reduktion af risikoen for kardiovaskulære hændelser (se pkt. 5.1) hos patienter med koronar hjertesygdom (CHD) og med akut koronarsyndrom (AKS) i anamnesen som tillægsbehandling til igangværende eller ved initiering af statinbehandling.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)

Ezetimibe Zentiva administreret samtidig med et statin er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos patienter med HoFH. Patienterne kan også behandles med tillægsbehandlinger (f.eks. LDL-aferese).

Homozygot sitosterolæmi (fytosterolæmi)

Ezetimibe Zentiva er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos patienter med homozygot familiær sitosterolæmi

**4.2 Dosering og administration**

Patienten skal overholde relevant lipidsænkende diæt og skal fortsætte denne diæt under behandlingen med Ezetimibe Zentiva.

Dosering

Den anbefalede dosis er 1 Ezetimibe Zentiva 10 mg tablet om dagen.

Når Ezetimibe Zentiva tilføjes en statinbehandling, kan statinet enten anvendes i den angivne, sædvanlige startdosis eller fortsættes i en allerede etableret højere dosis. Se doseringsvejledningen for det pågældende statin.

*Patienter med CHD og AKS-hændelse i anamnesen*

Men henblik på gradvis reduktion af antallet af kardiovaskulære hændelser hos patienter med CHDog AKS-hændelse i anamnesen kan Ezetimibe Zentiva 10 mg administreres sammen med et statin med påvist kardiovaskulær fordel.

*Samtidig administration af galdesyrebindende midler*

Administration af Ezetimibe Zentiva bør ske enten ≥ 2 timer før eller ≥ 4 timer efter administration af et galdesyrebindende lægemiddel.

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

Behandling skal initieres under tilsyn af en speciallæge.

Børn og unge ≥ 6: Ezetimibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 til 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 Ezetimibe Zentiva administreres sammen med et statin, bør den pædiatriske doseringsvejledning for det pågældende statin konsulteres.

Børn < 6 år: Ezetimibs sikkerhed og virkning hos børn < 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Administrationsvej: Oralt. Ezetimibe Zentiva kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt af dagen sammen med eller uden mad.

**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 Ezetimibe "Zentiva" og et statin henvises der til produktresuméet for det pågældende lægemiddel.
* Samtidig behandling med Ezetimibe "Zentiva" og et statin er kontraindiceret under graviditet og amning.
* Samtidig administration af Ezetimibe "Zentiva" og 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 Ezetimibe "Zentiva" og et statin henvises der til produktresuméet for det pågældende lægemiddel.

Leverenzymer

I kontrollerede studier med samtidig administration af ezetimib og et statin er der set flere gentagende transaminasestigninger (≥ 3 × øvre normalgrænse [ULN]). Når Ezetimibe Zentiva administreres samtidig med et statin, bør der gennemføres leverfunktionstest ved initiering af behandlingen og i overensstemmelse med anbefalingerne for statinet (se pkt. 4.8).

I studiet *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) blev 18.144 patienter med CHD 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 forekomsten af gentagende transaminasestigninger (≥ 3 × 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 (CKD) blev randomiseret til at få enten ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg dagligt (n = 4.650) eller placebo (n = 4.620) (gennemsnitlig opfølgningsperiode på 4,9 år), var forekomsten af gentagende transaminasestigninger (> 3 × ULN) 0,7 % for ezetimib i kombination med simvastatin og 0,6 % for placebo (se pkt. 4.8).

Skeletmuskulatur

Efter markedsføringen af ezetimib er der rapporteret tilfælde af myopati og rhabdomyolyse. De fleste af de patienter, der udviklede rhabdomyolyse, tog et statin samtidig med ezetimib. Der er imidlertid meget sjældent rapporteret om rhabdomyolyse med ezetimib monoterapi og i meget sjældent med tilføjelse af ezetimib til andre lægemidler, der vides at være associeret med en øget risiko for rabdomyolyse. Hvis der på baggrund af muskelsymptomer er mistanke om myopati, eller hvis myopati bliver bekræftet ved kreatinfosfokinase (CPK) koncentration > 10 × ULN, bør Ezetimibe Zentiva, ethvert statin og ethvert af førnævnte andre lægemidler, som patienten tager samtidig, straks seponeres. Alle patienter, som starter behandling med Ezetimibe Zentiva, bør informeres 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 CKD og AKS-hændelse i anamnesen randomiseret til at få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n = 9.067) eller simvastatin 40 mg dagligt (n = 9.077) I en median opfølgningsperiode på 6,0 år var forekomsten af myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin. Myopati blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med et serum-CK-niveau ≥ 10 × ULN eller 2 på hinanden følgende observationer af CK ≥ 5 og < 10 × ULN. Forekomsten af rhabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rhabdomyolyse blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med serum-CK ≥ 10 × ULN med tegn på nyreskade, ≥ 5 × ULN og < 10 × ULN ved 2 på hinanden følgende målinger 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 CKD blev randomiseret til at få ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 20 mg dagligt (n = 4.650) eller placebo (n = 4.620) (gennemsnitlig opfølgning på 4,9 år), var forekomsten af myopati/rhabdomyolyse 0,2 % for ezetimib i kombination med simvastatin og 0,1 % for placebo (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Da virkningen af den øgede eksponering for ezetimib hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion er ikke klarlagt, anbefales Ezetimibe Zentiva ikke til disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ezetimibs virkning og sikkerhed hos patienter i alderen 6 til 10 år med heterozygot familiær eller non-familiær hyperkolesterolæmi er blevet undersøgt i et 12-ugers placebokontrolleret klinisk studie. Virkningen af ezetimib i 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 børn under 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 (HeFH) er blevet vurderet i et kontrolleret klinisk studie hos unge drenge (Tanner-stadium II eller derover) og hos piger mindst 1 år efter menarche.

I dette begrænsede, kontrollerede studie var der generelt ingen påviselig effekt på vækst eller kønsmodning hos unge drenge eller piger eller på længden af menstruationscyklus hos piger. Ezetimibs effekt på vækst og kønsmodning ved behandling > 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 over 40 mg dagligt er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år.

Sikkerhed og virkning ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin er ikke undersøgt hos pædiatriske 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 virkningen 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 initieres ved samtidig brug af ciclosporin. Ciclosporinkoncentrationen bør monitoreres hos patienter, der får både Ezetimibe Zentiva og ciclosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulantia

Hvis Ezetimibe Zentiva føjes til warfarin, andre antikoagulantia af coumarintypen eller fluindion, bør INR (international normaliseret ratio) monitoreres på behørig vis (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. 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 ’natrium-frit’.

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

Det er påvist i prækliniske studier, at ezetimib ikke inducerer cytochrom P450-lægemiddelmetaboliserende enzymer. Der er ikke set 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, orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administration. Samtidig administration af cimetidin påvirkede 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 administration af cholestyramin nedsatte middelområdet under kurven (AUC) for total-ezetimib (ezetimib + ezetimib-glucuronid) med ca. 55 %. Den trinvise *low-density* lipoprotein kolesterol (LDL-C) reduktion 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, 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 og fenofibrat, skal galdeblæreundersøgelser udføres, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.8).

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

Samtidig administration af ezetimib og andre fibrater er ikke undersøgt.

Fibrater kan øge udskillelsen af kolesterol i galden med deraf følgende cholelithiasis. I dyrestudier øgede ezetimib i nogle tilfælde kolesterol i galden, men ikke hos alle arter (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at den terapeutisk brug af ezetimib er forbundet med en litogen risiko.

Statiner

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

Ciclosporin

I et studie med 8 post nyretransplanterede patienter med kreatininclearance > 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) stigning i gennemsnitlig AUC for total-ezetimib sammenlignet med en rask kontrolgruppe fra et andet studie, der fik ezetimib alene (n = 17). I et andet studie viste en nyretransplanteret patient med svært nedsat nyrefunktion, som fik ciclosporin og flere andre lægemidler, en 12 gange større eksponering for total-ezetimib end samtidige kontroller, der fik ezetimib alene. I et overkrydsningsstudie over 2 perioder med 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 øgning på 15 % i AUC for ciclosporin (interval: 10 % fald til 51 % øgning) sammenlignet med en enkelt 100 mg dosis ciclosporin alene. Der er ikke udført kontrollerede studier af effekten af samtidigt administreret ezetimib på ciclosporineksponeringen hos nyretransplanterede patienter. Der bør udvises forsigtighed når ezetimib initieresved samtidig brug af ciclosporin. Ciclosporinkoncentrationer bør monitoreres hos patienter, der får ezetimib og ciclosporin (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia

I et studie med 12 raske voksne mænd havde samtidig administration af ezetimib (10 mg én gang dagligt) ikke nogen signifikant effekt på warfarins biotilgængelighed og protrombintiden. Efter markedsføring er der imidlertid rapporteret om øget INR hos patienter, hvor ezetimib blev føjet til warfarin eller fluindion. Hvis ezetimib bliver føjet til warfarin, andre antikoagulantia af coumarintypen eller fluindion, bør INR monitoreres på behørig vis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Samtidig administration af Ezetimibe "Zentiva" og et statin er kontraindiceret under graviditet og amning (se pkt. 4.3). Se produktresuméet for det pågældende statin.

Graviditet

Ezetimibe Zentiva bør kun gives til gravide kvinder, hvis det er absolut nødvendigt. Der er ingen tilgængelige kliniske data fra anvendelse af ezetimib under graviditet. Dyrestudier med brug af ezetimib som monoterapi tyder ikke på direkte eller indirekte skadelig virkning på graviditet, embryoføtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Amning

Ezetimibe Zentiva bør ikke anvendes under amning. Studier hos rotter har vist, at ezetimib udskilles i modermælk. Det er ukendt, om ezetimib udskilles i human mælk.

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

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

**4.8 Bivirkninger**

**Bivirkningstabel (kliniske studier og erfaring efter markedsføring)**

I kliniske studier af op til 112 ugers varighed blev ezetimib 10 mg dagligt givet som monoterapi 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 bivirkninger var sammenlignelig for ezetimib og placebo. Seponeringsraten på grund af bivirkninger var sammenlignelig for ezetimib og placebo.

*Ezetimib som monoterapi eller i kombination med et statin*

Følgende bivirkninger er set hos patienter, der blev behandlet med ezetimib (n = 2.396), og med højere hyppighed end placebo (n = 1.159), eller hos patienter, der blev behandlet med ezetimib i kombination med et statin (n = 11.308), og med en højere hyppighed end ved administration af statinet alene (n = 9.361). Bivirkninger efter markedsføring kommer fra rapporter om ezetimib som monoterapi eller i kombination med et statin. Bivirkninger, observeret i kliniske studier eller rapporteret efter markedsføring, af ezetimib (som monoterapi eller i kombination med et statin) er anført i tabel 1. Disse reaktioner præsenteres efter systemorganklasse og efter hyppighed.

Hyppighederne er 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).

Tabel 1: Bivirkninger

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**Hyppighed | Bivirkning |
| **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-tarm-kanalen** |
| Almindelig | mavesmerter, diarré; flatulens |
| Ikke almindelig | dyspepsi, gastroøsofageal reflukssygdom, kvalme, mundtørhed, gastritis |
| Ikke kendt | pancreatitis, 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, muskelspasmer, nakkesmerter, rygsmerter; muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter |
| Ikke kendt | myopati/rabdomyolyse (se pkt. 4.4) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | træthed |
| Ikke almindelig | brystsmerter, smerter, asteni, perifert ødem |
| **Undersøgelser** |
| Almindelig | øget ALAT og/eller ASAT |
| Ikke almindelig | øget CPK i blodet, øget gamma-glutamyltransferase; unormal leverfunktionstest |

*Ezetimib 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 blev 172 patienter behandlet med ezetimib og fenofibrat i 12 uger, og 230 patienter fik behandling med ezetimib og fenofibrat (inklusive 109, som fik ezetimib alene i de første 12 uger) i 1 år. Dette studie var ikke designet til at sammenligne behandlingsgrupperne med hensyn til sjældne hændelser. Incidensraterne (95 % konfidensinterval) for klinisk vigtige øgninger i serumtransaminaser (> 3 × ULN, gentagende) var hhv. 4,5 % (1,9; 8,8) og 2,7 % (1,2; 5,4) for fenofibratmonoterapi og ezetimib administreret samtidig med fenofibrat, justeret for behandlingseksponering. De tilsvarende incidensrater for cholecystektomi var hhv. 0,6 % (0,0; 3,1) og 1,7 % (0,6; 4,0) med fenofibratmonoterapi og ezetimib administreret samtidig med fenofibrat (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pædiatrisk population (6 til 17 år)

I et studie med pædiatriske patienter (i alderen 6-10 år) med heterozygot familiær eller non-familiær hyperkolesterolæmi (n = 138) blev der set stigninger i ALAT og/eller ASAT (≥ 3 × ULN, gentagende) hos 1,1 % (1 patient) i ezetimibgruppen sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Der var ingen stigning i CPK (≥ 10 × ULN). Der blev ikke rapporteret om tilfælde af myopati.

I et særskilt studie med unge patienter (i alderen 10 til 17 år) med HeFH (n = 248) blev der set stigninger i ALAT og/eller ASAT (≥ 3 × ULN, gentagende) hos 3 % (4 patienter) i ezetimib/simvastatin-gruppen sammenlignet med 2 % (2 patienter) i den gruppe, der fik simvastatin monoterapi; forekomsten af stigninger i CPK (≥ 10 × ULN) var hhv. 2 % (2 patienter) og 0 %. Der blev ikke rapporteret om tilfælde af myopati.

Disse studier var ikke egnet til sammenligning af sjældne bivirkninger.

Patienter med CHD 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. Forekomsten af myopati var 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1% for simvastatin. Myopati blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med et serum-CK-niveau ≥ 10 × ULN eller 2 på hinanden følgende observationer af CK ≥ 5 og < 10 × ULN. Forekomsten af rhabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rhabdomyolyse blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med serum-CK ≥ 10 × ULN med tegn på nyreskade, ≥ 5 × ULN og < 10 × ULN ved 2 på hinanden følgende observationer med tegn på nyreskade eller CK ≥ 10.000 IE/l uden tegn på nyreskade. Forekomsten af vedvarende transaminasestigninger (≥ 3 × ULN) for 2,5 % med ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4). Galdeblærerelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 3,1 % *vs*. 3,5 % af de patienter, som fik hhv. ezetimib/simvastatin og simvastatin. Forekomsten af hospitalsindlæggelser pga. cholecystektomi 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 % *vs.* 9,5 %.

Patienter med CKD

I SHARP-studiet (*Study of Heart and Renal Protection*) (se pkt. 5.1), med mere end 9.000 patienter der blev behandlet med et kombinationspræparat med 10 mg ezetimib og 20 mg simvastatin dagligt (n = 4.650) eller placebo (n = 4.620), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige i den gennemsnitlige *follow-up* periode på 4,9 år. Kun alvorlige bivirkninger samt seponering på grund af bivirkninger blev registreret i dette studie. Seponeringshyppigheden på grund af bivirkninger var sammenlignelig (10,4 % hos patienter, der blev behandlet med ezetimib i kombination med simvastatin, 9,8 % hos patienter, der fik placebo). Forekomsten af myopati/rhabdomyolyse var 0,2 % hos patienter, der blev behandlet med ezetimib i kombination med simvastatin, 0,1 % hos patienter, der fik placebo. Vedvarende transaminasestigninger (> 3 × ULN) 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 forekomsten af præ-specificerede bivirkninger, herunder cancer (9,4 % for ezetimib i kombination med simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitis, cholecystektomi eller komplikationer til galdesten eller pankreatitis.

Laboratorieværdier

I kontrollerede kliniske monoterapistudier svarede forekomsten af klinisk betydelige stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥ 3 × ULN, gentagende) ved ezetimib (0,5 %) til placebo (0,3 %). I kliniske studier med samtidig administration af et statin var forekomsten 1,3 % for patienter, der blev behandlet med ezetimib i kombination med et statin, og 0,4 % for patienter, der blev behandlet med et statin alene. Disse stigninger var generelt asymptomatiske, ikke forbundne med cholestasis og vendte tilbage til *baseline-*niveauerne efter seponering af behandlingen eller ved fortsat behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier blev CPK > 10 × ULN rapporteret for 4 ud af 1.674 (0,2 %) patienter, der fik ezetimib alene, *vs.* 1 ud af 786 (0,1 %) patienter, der fik placebo, og for 1 ud af 917 (0,1 %) patienter, der fik ezetimib sammen med et statin, *vs.* 4 af 929 (0,4 %) patienter, der fik et statin alene. Der var ingen øget 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 personer eller 40 mg/dag til 18 patienter med primær hyperkolesterolæmi i op til 56 dage generelt veltolereret. Der blev 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 af ezetimib, hvoraf de fleste tilfælde har ikke været forbundet med bivirkninger. Der er ikke rapporteret alvorlige bivirkninger. I tilfælde af overdosering bør symptomatisk og understøttende behandling initieres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lipidmodificerende midler.

ATC-kode: C 10 AX 09.

Virkningsmekanisme

Ezetimib tilhører en ny klasse af lipidsænkende stoffer, der selektivt hæmmer den intestinale absorption af kolesterol og lignende 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 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 særskilte virkningsmekanismer en komplementær kolesterolreduktion. I et klinisk studie af 2 ugers varighed med 18 patienter med hyperkolesterolæmi hæmmede ezetimib den intestinale kolesterolabsorption med 54 % sammenlignet med placebo.

Farmakodynamisk virkning

Der er udført en række prækliniske studier med henblik på at klarlægge ezetimibs selektivitet, hvad angår hæmning af 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 ligefrem proportionale med koncentrationen af total-C og LDL-C og omvendt proportionale med koncentrationen af HDL-C.

Administration af ezetimib sammen med et statin reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser effektivt hos patienter med CHD og AKS-hændelse i anamnesen.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kontrollerede, kliniske studier med ezetimib enten som monoterapi eller i kombination med et statin reducerede det signifikant totalkolesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B) og triglycerider (TG) og øgede højdensitetslipoprotein-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 LDL-C mål iht. *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (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 de statin-behandlede patienter, der ikke havde nået deres LDL-C-mål ved *baseline* (~82 %), var andelen af patienter, der nåede deres LDL-C-mål ved studiets endepunkt, signifikant højere i den gruppe, der blev randomiseret til ezetimib, end i den gruppe, der blev randomiseret til placebo, nemlig hhv. 72 % og 19 %. De tilsvarende LDL-C reduktioner var signifikant forskellige (25 % og 4 % med hhv. ezetimib og placebo). Ezetimib i tillæg til igangværende statinbehandling sænkede derudover signifikant grad total-C, Apo B og TG og øgede HDL-C sammenlignet med placebo. Ezetimib eller placebo i tillæg til statinbehandling reducerede det gennemsnitlige C-reaktivt protein med hhv. 10 % og 0 % i forhold til *baseline*.

I 2 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 virkning på plasmakoncentrationen af de fedtopløselige vitaminer A, D og E, ingen virkning på protrombintiden og hæmmede ligesom andre lipidsænkende midler ikke dannelsen af binyrebarkhormoner.

I et dobbeltblindet, kontrolleret klinisk multicenterstudie (ENHANCE) blev 720 patienter med HeFH randomiseret til at få ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg (n = 357) eller simvastatin 80 mg (n = 363) i 2 år. Det primære formål med studiet var at undersøge virkningen af kombinationsbehandling med ezetimib/simvastatin på intima-media-tykkelsen (IMT) af arteria carotis sammenlignet med simvastatin som monoterapi. Denne surrogatmarkørs indvirkning på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er endnu ikke fastslået.

Der var ingen signifikant forskel i det primære endepunkt, ændring i gennemsnitlig IMT af alle 6 carotis-segmenter målt ved B-mode-ultralyd, mellem de 2 behandlingsgrupper. Med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg eller 80 mg simvastatin alene blev intima-media-tykkelsen øget med hhv. 0,0111 mm og 0,0058 mm i løbet af studiets varighed på 2 år (gennemsnitlig IMT af arteria carotis ved baseline var hhv. 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 procentvise stigning i HDL-C var den samme for de 2 behandlingsgrupper. De indberettede bivirkninger med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil.

*Pædiatrisk population*

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

Ved uge 12 blev der set signifikant reduktion i total-C (-21 % *vs.* 0 %), LDL-C (­28 % *vs.* -1 %), Apo B (-22 % *vs.* -1 %) og non-HDL-C (-26 % *vs.* 0 %) med ezetimib sammenlignet med placebo. Resultaterne i de 2 behandlingsgrupper var ensartede mht. TG og HDL-C (hhv. -6 % *vs.* +8 % og +2 % *vs.* +1 %).

I et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie blev 142 drenge (Tanner-stadie II og derover) og 106 efter menarche piger i alderen 10-17 år (gennemsnitlig alder 14,2 år) med HeFH og med LDL-C-niveauer ved baseline mellem 4,1 og 10,4 mmol/l randomiseret til enten ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin (10, 20 eller 40 mg) eller simvastatin (10, 20 eller 40 mg) alene i 6 uger, ezetimib i kombination med 40 mg simvastatin eller 40 mg simvastatin alene i de næste 27 uger, efterfulgt af 20 ugers ublindet forlængelse med ezetimib i kombination med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg).

Ved uge 6 reducerede ezetimib i kombination med simvastatin (alle doser) signifikant total-C (38 % *vs.* 26 %), LDL-C (49 % *vs.* 34 %), Apo B (39 % *vs.* 27 %) og non-HDL-C (47 % *vs.* 33 %) sammenlignet med simvastatin (alle doser) alene. Resultaterne for de 2 behandlingsgrupper var sammenlignelige mht. TG og HDL-C (hhv. -17 % *vs.* -12 % og +7 % *vs.* +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 (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl] for LDL-C sammenlignet med de patienter, der fik 40 mg simvastatin (25 %). Virkningen på lipidparametrene var opretholdt ved uge 53, hvor studiets ublindede forlængelse sluttede.

Sikkerheden og virkningen af ezetimib i kombination med simvastatin i doser over 40 mg dagligt er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år. Sikkerheden og virkningen af ezetimib i kombination med simvastatin er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter < 10 år.

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

*Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser*

*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie med 18.144 patienter, som blev inkluderet inden for 10 dage efter hospitalsindlæggelse for 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 enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9.067) eller 40 mg simvastatin (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 kaukasiere 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 1 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) i 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, alvorlige koronarhændelser (*major coronary events* (MCE) defineret som ikke-fatalt MI, dokumenteret UA, som krævede hospitalsindlæggelse eller en koronar revaskulariseringsprocedure mindst 30 dage efter den randomiserede behandlingsallokering) og ikke-fatal apopleksi. Studiet påviste, at behandling med ezetimib i tillæg til behandling med simvastatin gav en gradvis forbedring ved at reducere det primære sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, MCE og ikke-fatal 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 gradvise forbedring 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 general fordel for alle tilfælde af apopleksi. Der var dog en lille ikke-signifikant stigning i hæmoragisk apopleksi i gruppen, der fik ezetimib/simvastatin, sammenlignet med gruppen, der kun fik simvastatin (se tabel 2). Risikoen for hæmoragisk apopleksi ved administration af ezetimib sammen med højpotente statiner er ikke undersøgt i langtidseffektstudier.

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

Figur 1: Effekt af ezetimib/simvastatin på det primære sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, MCE eller ikke-fatal apopleksi



Tabel 2:

MCE pr. behandlingsgruppe hos alle randomiserede patienter i IMPROVE-IT

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald**  | **Ezetimib/simvastatin****10/40 mga****(n = 9.067)** | **Simvastatin****40 mgb****(n = 9.077)** | **Hazard Ratio****(95 % konfidensinterval)** | **p-værdi** |
|  | n  | K-M (%)c  | n  | K-M (%)c  |  |  |
| Primært sammensat endepunkt  |
| (kardiovaskulær død, MCE og ikke-fatal apopleksi)  | 2.572  | 32,72%  | 2.742  | 34,67%  | 0,936 (0,887; 0,988)  | 0,016  |
| Sekundært sammensat endepunkt  |
| CHD-død, ikke-fatalt 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-fatal apopleksi, død (alle årsager)  | 3.089  | 38,65%  | 3.246  | 40,25%  | 0,948 (0,903; 0,996)  | 0,035  |
| CV-død, ikke-fatalt MI, UA, der kræver hospitalsindlæg­gelse, enhver revaskularisering, ikke-fatal 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 effektendepunkter (første forekomst af specificeret hændelse på et hvilket som helst tidspunkt)  |
| Kardiovaskulær død  | 537  | 6,89%  | 538  | 6,84%  | 1,000 (0,887; 1,127)  | 0,997  |
| MCE  |
| Ikke-fatalt MI  | 945  | 12,77%  | 1.083  | 14,41%  | 0,871 (0,798; 0,950)  | 0,002  |
| UA, 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-fatal apopleksi  | 245  | 3,49%  | 305  | 4,24%  | 0,802 (0,678; 0,949)  | 0,010  |
| Alle MI-tilfælde (fatale og ikke-fatale)  | 977  | 13,13%  | 1.118  | 14,82%  | 0,872 (0,800; 0,950)  | 0,002  |
| Alle apopleksi-tilfælde (fatale og ikke-fatale)  | 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 af enhver 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 og apopleksi af uafklaret type.

*Forebyggelse af alvorlige vaskulære hændelser (MVE) ved CKD*

SHARP-studiet (*The Study of Heart and Renal Protection*) var et multinationalt, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie med 9.438 patienter med CKD, hvoraf en tredjedel var i dialyse ved *baseline*. I alt 4.650 patienter fik allokeret til en fast dosiskombination med 10 mg ezetimib og 20 mg simvastatin, og 4.620 patienter til placebo; de blev fulgt i en gennemsnitlig periode på 4,9 år. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 62 år, 63 % var mænd, 72 % kaukasiere, 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 1 år, herunder patienter, der ikke længere tog studiemedicin, var LDL-C reduceret med 26 % i forhold til placebo ved brug af simvastatin 20 mg alene og 38 % med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin20 mg.

Den primære sammenligning specificeret i SHARP-studiet var en *intention-to-treat*-analyse af MVE; (defineret som ikke-fatalt MI 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 samme sammensatte endepunkt, som blev analyseret for hele den kohorte, der blev randomiseret (ved studiets baseline eller ved år 1) 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 MVE signifikant (749 patienter med hændelser i placebogruppen *vs.* 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 ezetimibs separate bidrag som monokomponent til signifikant at reducere risikoen for MVE hos patienter med CKD.

De enkelte komponenter af MVE hos alle randomiserede patienter fremgår af tabel 2. Ezetimib i kombination med simvastatin reducerede signifikant risikoen for apopleksi og revaskularisering med ikke-signifikante numeriske forskelle til fordel for ezetimib i kombination med simvastatin for ikke-fatalt MI og hjertedød.

Tabel 3:

MVE pr. behandlingsgruppe hos alle randomiserede patienter i SHARPa

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald** | **Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg****(n = 4.650)** | **Placebo****(n = 4.620)** | **Risikoforhold****(95 % konfidensinterval)** | **P-værdi** |
| MVE  | 701 (15,1 %)  | 814 (17,6 %)  | 0,85 (0,77, 0,94)  | 0,001  |
| Ikke-fatalt MI | 134 (2,9 %)  | 159 (3,4 %)  | 0,84 (0,66, 1,05)  | 0,12  |
| Hjertedød  | 253 (5,4 %)  | 272 (5,9 %)  | 0,93 (0,78, 1,10)  | 0,38  |
| Apopleksi af enhver art  | 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 af enhver art  | 284 (6,1 %)  | 352 (7,6%)  | 0,79 (0,68, 0,93)  | 0,004  |
| Større aterosklerotiske hændelser (MAE)b | 526 (11,3 %)  | 619 (13,4 %)  | 0,83 (0,74, 0,94)  | 0,002  |

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

b Større aterosklerotiske hændelser defineret som sammensætning af ikke-fatalt MI, 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 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 2 grupper var svækkede.

*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. Samtidig administration af ezetimib og atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) reducerede signifikant LDL-C med 15 % sammenlignet med dosisøgning af simvastatin eller atorvastatin som monoterapi fra 40 til 80 mg.

*Homozygot sitosterolæmi (fytosterolæmi)*

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 8 ugers varighed blev 37 patienter med homozygot sitosterolæmi randomiseret til at få enten ezetimib 10 mg (n = 30) eller placebo (n = 7). Nogle patienter fik andre behandlinger (f.eks. statiner, resiner). Ezetimib reducerede i signifikant grad de 2 vigtige plantesteroler, sitosterol og campesterol, med hhv. 21 % og 24 % i forhold til baseline. Det vides ikke, hvilken indvirkning reduceret sitosterol har på morbiditeten og mortaliteten i denne population.

*Aortastenose (AS)*

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 AS, og dokumenteret ved Doppler-måling af *peak* flow-hastigheden i aorta, der lå i området 2,5 til 4,0 m/sek. Der blev kun inkluderet patienter, som ansås for ikke at have brug for statinbehandling til reduktion af risikoen for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til dagligt at få placebo eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg samtidigt.

Det primære endepunkt var sammensat af MCE, bestående af kardiovaskulær død, udskiftning af aortaklap (AVR), kongestivt hjertesvigt (CHF) pga. progression af AS, ikke-fatalt MI, bypass-operation (CABG), perkutan koronar intervention (PCI), hospitalsindlæggelse for UA 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 MCE 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, 1,12; p = 0,59). AVR blev foretaget hos 267 patienter (28,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen, og hos 278 patienter (29,9 %) i placebogruppen (*hazard ratio* 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) (*hazard ratio* 0,78; 95 % konfidensinterval: 0,63, 0,97; p = 0,02), hovedsageligt på grund af det lavere antal patienter, som fik bypass-operation.

Cancer forekom hyppigere i ezetimib/simvastatin-gruppen (105 *vs.* 70, p = 0,01). Den kliniske relevans af denne observation er usikker, idet der i det samlede antal patienter i det større SHARP-studie med en cancer-hændelse ikke afveg (438 i ezetimib/simvastatin-gruppen *vs.* 439 i placebogruppen). I IMPROVE-IT-studiet afveg det samlede antal patienter med en hvilken som helst ny malignitet heller ikke signifikant (853 i ezetimib/simvastatin-gruppen *vs.* 863 i simvastatin-gruppen), 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 fenol-glucuronid (ezetimib-glucuronid). Gennemsnitlige maksimal plasmakoncentration (Cmax) for ezetimib-glucuronid og ezetimib indtræder efter hhv. 1-2 timer og 4-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed for ezetimib kan ikke bestemmes, da stoffet praktisk talt er uopløseligt i væske velegnet til injektion.

Samtidig indtagelse af mad (fedtrige og fedtfattige måltider) har ingen virkning på den orale biotilgængelighed af ezetimib administreret i form af 10 mg tabletter. Ezetimib kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

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

Biotransformation

Ezetimib metaboliseres primært i tyndtarmen og leveren via glucuronid-konjugering (fase II-reaktion) med efterfølgende udskillelse via galden. Der er set minimal oxidativ metabolisme (fase I-reaktion) hos alle de undersøgte arter. Ezetimib og ezetimib-glucuronid er de primære lægemiddelderiverede stoffer, der findes i plasma, og udgør hhv. ca. 10-20 % og 80-90 % af den totale mængde lægemiddel 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 frivillige udgjorde total-ezetimib ca. 93 % af den totale radioaktivitet i plasma. Hhv. ca. 78 % og 11 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces og urin over en opsamlingsperiode på 10 dage. Efter 48 timer var der ingen målbar koncentration af radioaktivitet i plasma.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Ezetimibs farmakokinetik er ens hos børn ≥ 6 år og voksne. Der findes ingen farmakokinetiske data fra den pædiatriske population i alderen < 6 år. Kliniske erfaring med pædiatriske og unge patienter omfatter patienter med HoFH, HeFH eller sitosterolæmi.

*Ældre*

Plasmakoncentrationer af total-ezetimib er cirka 2 gange højere hos ældre personer (≥ 65 år) end hos yngre personer (18 til 45 år). LDL-C-reduktion og sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos ældre og yngre personer, der er behandlet med ezetimib. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos ældre.

*Nedsat leverfunktion*

Efter administration af en enkeltdosis ezetimib på 10 mg var det gennemsnitlige AUC for total-ezetimib ca. 1,7 gange højere hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5 eller 6) end hos raske personer. I et 14-dages studie med gentagne doser (10 mg dagligt) til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7-9) var det gennemsnitlige AUC for total-ezetimib på dag 1 og dag 14 ca. 4 gange højere end hos 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 ikke til disse patienter (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Efter administration af en enkeltdosis ezetimib på 10 mg til patienter med svær nyresygdom (n = 8; gennemsnitlig CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m2) var det gennemsnitlige AUC for total-ezetimib ca. 1,5 gange højere end hos raske frivillige (n = 9). Dette resultat vurderes ikke at være klinisk signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

En enkelt patient i dette studie (nyretransplanteret og i behandling med flere forskellige lægemidler, herunder ciclosporin) havde en 12 gange større eksponeringen 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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier på kronisk toksicitet af ezetimib identificerede ingen organer, der var udsat for toksisk effekt. Hos hunde, der blev behandlet med ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/dag) i 4 uger, øgedes kolesterolkoncentrationen i galdeblæren med en faktor på 2,5 til 3,5 gange. I et etårigt studie af hunde, der fik doser på op til 300 mg/kg/dag, blev der imidlertid ikke set en øget forekomst af cholelithiasis eller andre hepatobiliære effekter. Signifikansen af disse data for mennesker er ikke kendt. En litogen risiko forbundet med terapeutisk brug af ezetimib kan ikke udelukkes.

I studier med samtidig administration af ezetimib og statiner var de observerede toksiske virkninger hovedsageligt de samme som dem, der typisk er forbundet med statiner. Nogle af de toksiske virkninger var mere udtalte end ved behandling med statiner alene. Dette tilskrives farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner ved kombinationsterapi. Der var ingen af disse interaktioner i de kliniske studier. Myopati optrådte først hos rotter efter eksponering for doser, der var mange gange højere end de humane, terapeutiske doser (ca. 20 × AUC-niveauet for statiner og 500 til 2.000 × AUC-niveauet for de aktive metabolitter).

I en række *in vivo*- og *in vitro*-analyser udviste ezetimib som monoterapi eller i kombination med statiner ikke genotoksisk potentiale. Langtidskarcinogenicitetstests med ezetimib var negative.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Natriumlaurilsulfat

Povidon K-30 (E1201)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af PVC/Aclar/PVC-folie//-Alufolie eller PVC/PVDC Alufolie eller PVC/PE/PVDC Alufolie.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64137

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. november 2023