Ezetimibe Orion

Orion Pharma

Orion Pharma

Tablett 10 mg

Avregistreringsdatum: 2023-11-02 (Tillhandahålls ej) (Vit till benvit, kapselformad, odragerad, platt tablett med fasad kant och cirka 8,0 x 4,0 x 2,6 mm i storlek, märkt med ”G” påden ena sidan och ”44” påden andra.)

Övriga medel som påverkar serumlipidnivåerna

Aktiv substans:

Ezetimib

ATC-kod:

C10AX09

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2017-12-13.

Indikationer

Primär hyperkolesterolemi

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

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

Prevention av kardiovaskulära händelser

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

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

När ezetimib ges samtidigt med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

Samtidig behandling med ezetimib och en statin är kontraindicerat under graviditet och amning.

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

Dosering

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

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

När ezetimib läggs till en statin, bör antingen den angivna vanliga startdosen för den aktuella statinen eller den redan fastställda högre statindosen bibehållas. I dessa fall bör doseringsanvisningarna för den aktuella statinen konsulteras.

Användning hos patienter med kranskärlssjukdom som har AKS i sjukdomshistorien
För att ytterligare minska risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlssjukdom som har AKS i sjukdomshistorien, kan Ezetimib 10 mg ges tillsammans med en statin för vilka positiv kardiovaskulär effekt är visad.

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

Äldre
Ingen dosjustering behövs till äldre patienter.

Pediatrisk population
Inledande av behandling måste ske under översyn av en specialist.

Barn och ungdomar 6 år: Säkerhet och effekt av ezetimib hos barn i åldern 6 till 17 år har inte fastställts.

När ezetimib ges tillsammans med en statin bör doseringsanvisningen för barn i produktinformationen för statinen konsulteras.

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

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 5 till 6). Behandling med ezetimib rekommenderas inte till patienter med måttligt (Child-Pugh-skala 7 till 9) eller kraftigt (Child-Pugh-skala >9) nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Varningar och försiktighet

När ezetimib ges samtidigt med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

Leverenzymer
I kontrollerade studier där patienter erhållit ezetimib tillsammans med en statin, har på varandra följande förhöjda nivåer av transaminas (≥3 gånger den övre normalgränsen (ULN)) observerats. När ezetimib ges tillsammans med en statin bör leverfunktionstester utföras när behandlingen påbörjas samt enligt rekommendationerna för den aktuella statinen.

I IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), randomiserades 18 144 patienter med kranskärlssjukdom och med AKS i sjukdomshistorien till antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg dagligen (n=9 067) eller simvastatin 40 mg dagligen (n=9 077). Under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år, var förekomsten av upprepade transaminasstegringar (≥3 x ULN) 2,5% för ezetimib/simvastatin och 2,3% för simvastatin.

I en kontrollerad klinisk studie där över 9 000 patienter med kronisk njursjukdom randomiserades till ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen (n=4 650) eller placebo (n=4 620) (uppföljningsperiod i median 4,9 år) var incidensen av upprepade transaminasstegringar (>3 × ULN) 0,7% fö ezetimib kombinerat med simvastatin och 0,6% fö placebo.

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

I IMPROVE-IT, randomiserades 18 144 patienter med kranskärlssjukdom och med AKS i sjukdomshistorien till antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg dagligen (n=9 067) eller simvastatin 40 mg dagligen (n=9 077). Under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år, var incidensen av myopati 0,2% för ezetimib/simvastatin och 0,1% för simvastatin. Myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK ≥10 x ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥5 och <10 x ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1% för ezetimib/simvastatin och 0,2% för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK ≥10 x ULN med tecken på

njurskada, ≥5 x ULN och <10 x ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK ≥10 000 IU/l utan några tecken på njurskada.

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

Patienter med nedsatt leverfunktion
Då effekterna av ökad exponering av ezetimib hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion inte är kända, rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter.

Pediatrisk population (6 till 17 år)
Säkerhet och effekt av ezetimib hos patienter i åldern 6 till 10 år med heterozygot familjär eller ickefamiljär hyperkolesterolemi har utvärderats i en 12-veckors placebokontrollerad klinisk studie.

Effekten av ezetimib under behandlingsperioder >12 veckor har inte studerats i denna åldersgrupp.

Ezetimib har inte studerats hos patienter yngre än 6 år.

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

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

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

Säkerhet och effekt av ezetimib givet tillsammans med simvastatin har inte studerats hos barn <10 år.

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

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

Om kolelitiasis misstänks hos en patient som behandlas med ezetimib och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandling utsättas.

Ciklosporin
Försiktighet bör iakttas vid insättande av ezetimib under behandling med ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationer bör följas hos patienter som får ezetimib och ciklosporin .

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

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

Interaktioner

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

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

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

Kolestyramin
Vid samtidig administrering av kolestyramin minskade AUC-medelvärdet för total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med cirka 55 %. Den stegvisa sänkningen av LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) genom tillägg av ezetimib till kolestyramin kan komma att minskas på grund av denna interaktion).

Fibrater
Hos patienter som behandlas med fenofibrat och ezetimib bör läkare vara medvetna om möjlig risk för kolelitiasis och sjukdom i gallblåsan.

Om kolelitiasis misstänks hos en patient som behandlas med ezetimib och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandlig utsättas.

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

Samtidig administrering av ezetimib och andra fibrater har inte studerats.

Fibrater kan öka kolesterolutsöndringen i gallan vilket kan leda till kolelitiasis. I djurstudier ökade ezetimib i några fall kolesterolhalten i gallan, men inte i alla djurarter. En litogen risk förenad med användning av ezetimib kan inte uteslutas.

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

Ciklosporin
I en studie med åtta njurtransplanterade patienter med kreatininclearance >50 ml/min och inställda på en fast dos ciklosporin resulterade en 10-mg engångsdos i en förhöjning av AUC-medelvärdet för total ezetimib med 3,4 gånger (från 2,3 till 7,9 gånger) jämfört med en frisk kontrollgrupp, som enbart fick ezetimib, från en annan studie (n=17). I en annan studie uppvisade en njurtransplanterad patient med kraftigt nedsatt njurfunktion som använde ciklosporin och flera andra läkemedel en 12 gånger högre exponering för total

ezetimib jämfört med samtidiga kontroller som fick enbart ezetimib. I en cross-over studie med två behandlingsperioder fick tolv friska försökspersoner ezetimib 20 mg dagligen i 8 dagar och en enkeldos om 100 mg ciklosprin dag 7. Detta resulterade i en genomsnittlig ökning på 15% (spridningen var från 10% minskning till 51% ökning) för ciklosporin AUC jämfört med då enbart en 100 mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie avseende effekt på
ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplantationspatienter har inte utförts. Försiktighet ska iakttas när ezetimib sätts in hos patienter som står på ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationen ska följas hos patienter som får ezetimib och ciklosporin.

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

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Ezetimib givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning. Se produktresumén för den aktuella statinen.

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

Amning
Ezetimib bör inte användas under amning. Studier på råttor har visat att ezetimib utsöndras i bröstmjölk. Det är okänt om ezetimib utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Fertilitet
Det finns inga data tillgängliga från kliniska studier tillgängliga avseende effekten av ezetimib på fertilitet hos människa. Ezetimib hade ingen effekt på han- och honråttors fertilitet.

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga från kliniska studier tillgängliga avseende effekten av ezetimib på fertilitet hos människa. Ezetimib hade ingen effekt på han- och honråttors fertilitet.

Trafik

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör det dock tas i beaktande att yrsel har rapporterats.

Biverkningar

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

Ezetimib givet ensamt eller tillsammans med en statin:

Följande biverkningar observerades hos patienter som fick ezetimib ensamt (n=2 396) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick placebo (n=1 159) eller hos patienter som fick ezetimib tillsammans med en statin (n=11 308) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick en statin ensamt (n=9 361). Biverkningar efter godkännandet av läkemedlet erhölls från rapporter om ezetimib givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin.

Frekvensen definieras som: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Ezetimib som monoterapi

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Undersökningar	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT, ökat CPK, förhöjda värden av γ-glutamyltransferas, onormalt leverfunktionstest	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	hosta	Mindre vanliga
Magtarm-kanalen	buksmärta, diarré, flatulens	Vanliga
	dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, illamående	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, muskelkramper, nacksmärta	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	minskad aptit	Mindre vanliga
Blodkärl	blodvallning, hypertoni	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	Vanliga
	bröstsmärta, smärta	Mindre vanliga

Ytterligare biverkningar med ezetimib givet tillsammans med en statin

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Undersökningar		Vanliga

	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	Vanliga
	parestesi	Mindre vanliga
Magtarm-kanalen	muntorrhet, gastrit	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	klåda, utslag, urtikaria	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	myalgi	Vanliga
	ryggvärk, muskelsvaghet, smärta i extremiteter	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni, perifert ödem	Mindre vanliga

Erfarenhet efter marknadsföring (med eller utan en statin)

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, parestesi	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	pankreatit, förstoppning	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	erythema multiforme	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	myalgi, myopati/rabdomyolys	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	överkänslighet inkluderande hudutslag, urtikaria, anafylaxi och angioödem	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	hepatit, kolelitiasis, kolecystit	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	depression	Ingen känd frekvens

Ezetimib givet tillsammans med fenofibrat:
Mag-tarmkanalen: buksmärta (vanliga)

I en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie hos patienter med blandad hyperlipidemi hade 625 patienter upp till 12 veckors behandling och 576 patienter upp till 1 års behandling. I denna studie hade 172 patienter upp till 12 veckors behandling med ezetimib och fenofibrat samt 230 patienter upp till 1 års behandling med ezetimib och fenofibrat (inklusive 109 patienter som fick enbart ezetimib de första 12 veckorna). Denna studie var inte upplagd för att jämföra behandlingsgrupperna med avseende på ovanliga händelser. Förekomst (95% KI) av kliniskt viktiga förhöjningar (>3 gånger ULN i konsekutiva tester) av serumtransaminaser var 4,5% (1,9; 8,8) för monoterapi med fenofibrat och 2,7% (1,2; 5,4) för ezetimib administrerat samtidigt med fenofibrat, justerat med avseende på skillnader i behandlingsexponering. Motsvarande förekomst av kolecystektomi var 0,6% (0,0; 3,1) för monoterapi med fenofibrat och 1,7% (0,6; 4,0) för ezetimib tillsammans med fenofibrat.
Pediatrisk population (i åldern 6 till 17 år)

I en studie på barn (i åldern 6 till 10 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi (n=138) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT (≥3 gånger ULN konsekutivt) hos 1,1% (1 patient) av ezetimibpatienterna jämfört med 0% i placebogruppen. Man såg inga förhöjda värden av CPK (≥10 gånger ULN). Inga fall av myopati rapporterades.

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

Dessa studier var inte anpassade för jämförelse av sällsynta biverkningar.

Patienter med kranskärlssjukdom och med AKS i sjukdomshistorien
I IMPROVE-IT-studien, som omfattade 18 144 patienter som behandlades med antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n=9 067; varav 6% var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n=9 077; varav 27% var upptitrerade till simvastatin 80 mg), var säkerhetsprofilen likartad under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6% hos patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin och 10,1% hos patienter som behandlades med simvastatin. Incidensen av myopati var 0,2% för ezetimib/simvastatin och 0,1% för simvastatin. Myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK ≥10 x ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥5 och <10 x ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1% för ezetimib/simvastatin och 0,2% för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK ≥10 x ULN med tecken på njurskada, ≥5 x ULN och <10 x ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK ≥10 000IU/l utan några tecken på njurskada. Förekomsten av upprepade transaminasstegringar (≥3 x ULN) var 2,5% för ezetimib/simvastatin respektive 2,3% för simvastatin. Biverkningar relaterade till gallblåsan rapporterades hos 3,1% jämfört med 3,5% hos patienterna som fått ezetimib/simvastatin respektive simvastatin. Förekomsten av sjukhusinläggningar på grund av kolecystektomi var 1,5% i båda behandlingsgrupperna. Cancer (definieras som alla nya maligniteter) diagnostiserades under studien hos 9,4% respektive 9,5%.

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

Laboratorievärden
Laboratorievärden I kontrollerade kliniska studier med monoterapi var förekomsten av kliniskt relevanta förhöjningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT ≥3 gånger ULN konsekutivt) jämförbara för ezetimib (0,5%) och placebo (0,3%). I studier med kombinationsbehandling var förekomsten 1,3% hos

patienter som behandlades med ezetimib givet tillsammans med en statin och 0,4% hos patienter som endast behandlades med en statin. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymptomatiska och utan tecken på kolestas. De återgick till utgångsvärdet efter avbruten eller fortsatt behandling.

I kliniska studier rapporterades CPK >10 gånger ULN hos 4 av 1 674 (0,2%) patienter som fått enbart ezetimib jämfört med 1 av 786 (0,1%) patienter som fått placebo och 1 av 917 (0,1%) patienter som samtidigt fick ezetimib och en statin mot 4 av 929 (0,4%) patienter som fått enbart en statin. Någon ökad förekomst av myopati eller rabdomyolys som hade samband med ezetimib jämfört med den relevanta kontrolldelen (placebo eller statin enbart) förelåg inte.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdosering

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

Ett fåtal fall av överdosering med ezetimib har rapporterats; de flesta gav inte upphov till oönskade effekter. De rapporterade oönskade effekterna var inte allvarliga. I händelse av överdosering bör symptomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

Farmakodynamik

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

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

Farmakodynamisk effekt
En serie prekliniska studier utfördes för att bestämma selektiviteten hos ezetimib vid hämning av kolesterolabsorptionen. Ezetimib hämmade absorptionen av 14C-kolesterol utan effekt på absorptionen av triglycerider, fettsyror, gallsyror, progesteron, etinylestradiol eller de fettlösliga vitaminerna A och D.

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

Behandling med Ezetimib tillsammans med statiner minskar risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlssjukdom som har AKS i sjukdomshistorien.

KLINISK EFFEKT OCH SÄKERHET

I kontrollerade kliniska studier sänkte ezetimib, antingen som monoterapi eller tillsammans med en statin, signifikant nivåerna av total kolesterol (total-C), lågdensititetslipoproteinkolesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG) och ökade nivåerna av högdensititetslipoprotein (HDL-C) hos patienter med hyperkolesterolemi.

Primär hyperkolesterolemi

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

Bland statinbehandlade patienter som inte nått LDL-C målet vid studiens start (~82%), nådde signifikant fler patienter som randomiserats till ezetimib målet för LDL-C vid studiens slut jämfört med patienter som randomiserats till kombination med placebo, 72% respektive 19%. Motsvarande nivåsänkningar av LDL-C var signifikant skilda (25% respektive 4% för ezetimib mot placebo). Dessutom sänkte ezetimib i kombination med statin signifikant nivåerna av total-C, Apo B och TG samt höjde nivån av HDL-C, jämfört med placebo. Ezetimib eller placebo som tillägg till statinbehandling reducerade medianhalten av c-reaktivt protein med 10% respektive 0% från utgångsvärdet.

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

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

Det primära effektmåttet, förändring i genomsnittlig IMT av alla sex halspulsådersegment, skiljde sig inte signifikant (p=0,29) mellan de två behandlingsgrupperna mätt med B-mode ultraljud. Med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg i monoterapi, ökade intima-media tjockleken med 0,0111 mm respektive 0,0058 mm under studiens varaktighet på två år (genomsnittligt ursprungsvärde av halspulsåderns IMT var 0,68 mm respektive 0,69 mm).

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

Pediatrisk population (i åldern 6 till 17 år)
I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie randomiserades 138 patienter (59 pojkar och 79 flickor) i åldern 6 till 10 år (med en genomsnittsålder på 8,3 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 3,74 och 9,92 mmol/l, till antingen ezetimib 10 mg eller placebo under 12 veckor.

Vid vecka 12 sänkte ezetimib signifikant total-C (-21% jämfört med 0%), LDL-C (-28% jämfört med -1%), Apo-B (-22% jämfört med -1%) och icke -HDL-C (-26% jämfört med 0%) jämfört med placebo. Resultaten för de två behandlingsgrupperna var liknande för TG och HDL-C (-6% jämfört med 8%, respektive 2% jämfört med 1%).

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

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

Säkerhet och effekt av ezetimib givet tillsammans med simvastatin i doser över 40 mg dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år. Säkerhet och effekt av ezetimib givet tillsammans med simvastatin har inte studerats hos barn <10 år. Långtidseffekten av behandling med ezetimib hos patienter under 17 år för att sänka morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats.

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

Patienterna hade en medelålder på 63,6 år, 76% var män, 84% var kaukasier och 27% var diabetiker. Det genomsnittliga LDL-C-värdet vid tidpunkten för den händelsen som kvalificerade patienter för studien var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) för de med lipidsänkande behandling (n=6 390) och 101 mg/dl (2,6 mmol/l) för de utan lipidsänkande behandling (n=11 594). Före sjukhusinläggning för det akuta koronara syndrom som kvalificerade patienter för studien, stod 34% av patienterna på statinbehandling. Efter ett år var det

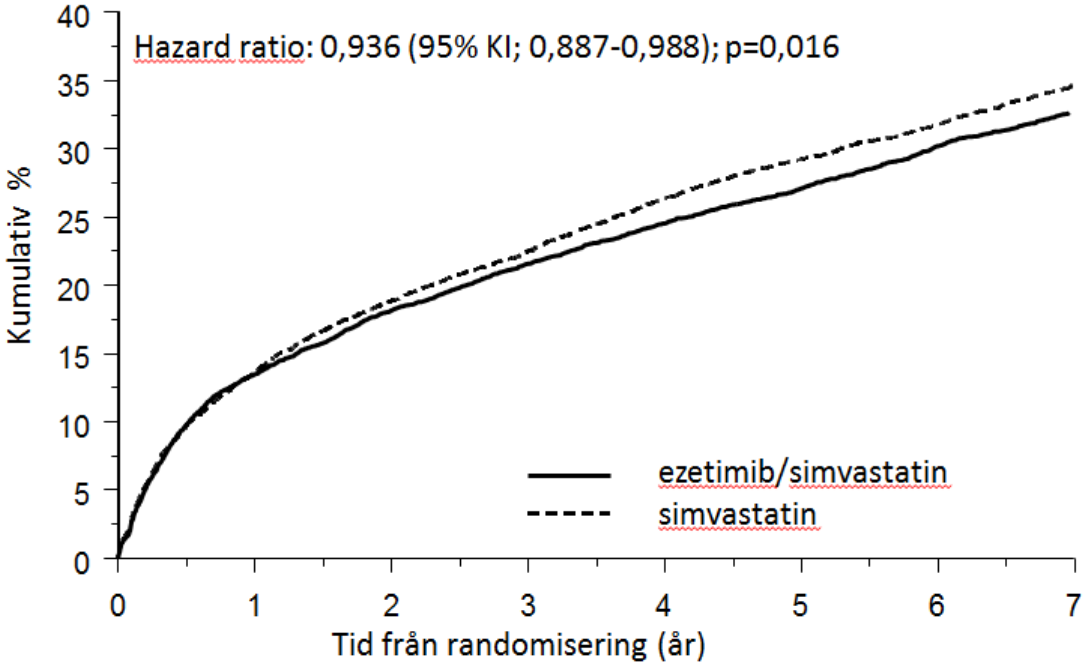
genomsnittliga LDL-C-värdet för patienter som fortsatte på behandlingen 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) för ezetimib/simvastatingruppen och 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) för simvastatin-monoterapigruppen. Data på lipidvärden var relativt fullständiga för de patienter som stod kvar på studieläkemedlet.

Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser (definierade som icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina som krävde sjukhusinläggning eller koronar revaskularisering minst 30 dagar efter randomisering) och icke-fatal stroke. Studien visade positiv effekt av kombinationsbehandling med ezetimib/simvastatin på det primära effektmåttet sammansatt av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke jämfört med behandling med enbart simvastatin (relativ riskreduktion på 6,4%, p=0,016). Det primära effektmåttet inträffade hos 2 572 av 9 067 patienter (7 års Kaplan-Meier [KM]-värde 32,72%) i ezetimib/simvastatingruppen och 2 742 av 9 077 patienter (7 års KM-värde 34,67%) i gruppen med enbart simvastatin. (Se bild 1 och tabell 1.) Denna positiva effekt gentemot behandling med enbart statiner, förväntas vara likvärdig vid kombinationsbehandling med andra statiner som visats sig effektiva för att minska risken för kardiovaskulära händelser. Total mortalitet var oförändrad i denna högriskgrupp (se tabell 1).

Generellt sågs en önskvärd effekt på fall av stroke. Det var dock en liten icke-signifikant ökning av hemorragisk stroke i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med gruppen med enbart simvastatin (se tabell 1). Risken för hemorragisk stroke med ezetimib i kombination med mer potenta statiner i långtidsstudier avseende effekt har inte utvärderats.

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

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



Patienter i riskzonen

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

Tabell 1
Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i IMPROVE-IT

Resultat	**ezetimib/simvastatin 10/40 mg[a] (n=9067)**		**simvastatin 40 mg[b] (n=9077)**		**Hazard Ratio (95% KI)**	**p-värde**
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Primärt sammansatt effektmått						
(Kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundärt sammansatt effektmått						
Död i kranskärlssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, akut koronar revaskularisering efter 30 dagar	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Allvarliga kardiovaskulära händelser, icke-fatal stroke, död (alla orsaker)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, instabil angina som krävde sjukhusinläggning, någon revaskularisering, icke-fatal stroke	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)						
	537	6,89%	538	6,84%		0,997

Kardiovaskulär död					1,000 (0,887; 1,127)	
Allvarlig kardiovaskulär händelse:						
Icke-fatal hjärtinfarkt	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabil angina som krävde sjukhusinläggning	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering efter 30 dagar	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Icke-fatal stroke	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Alla hjärtinfarkter (fatal och icke-fatal)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Alla stroke (fatal och icke-fatal)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Icke-hemorragisk stroke[d]	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemorragisk stroke	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Död oberoende av orsak	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

[b] 27% var upptitrerade till simvastatin 80 mg.

[c] Kaplan-Meier estimat vid 7 år.

[d] inkluderar ischemisk stroke eller stroke av obestämd typ.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

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

Prevention av allvarliga vaskulära händelser vid kronisk njursjukdom

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie genomförd hos 9 438 patienter med kronisk njursjukdom, av vilka en tredjedel stod på dialys vid studiestart. Totalt allokerades 4 650 patienter till en bestämd dos av ezetimib 10 mg kombinerat

med simvastatin 20 mg och 4 620 till placebo och följdes i median i 4,9 år. Patienterna hade en medelålder på 62 år varav 63% var män, 72% kaukasiska, 23% diabetiker och för de patienter som inte stod på dialys var den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten i genomsnitt 26,5 ml/min/1,73 m2. Det fanns inget lipid-inklusionskriterium. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 108 mg/dl (2,8 mmol/l). Efter ett år minskade LDL-C 26% med enbart simvastatin 20 mg i förhållande till placebo och 38% med ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg.

Den protokollspecificerade primära jämförelsen i SHARP var en intention to treat-analys av allvarliga vaskulära händelser (allvarliga vaskulära händelser definierat som icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd, stroke eller något revaskulariseringsingrepp) endast hos de patienter som initialt randomiserades till ezetimib kombinerat med simvastatin (n=4 193) eller placebogrupperna (n=4 191). Sekundära analyser inkluderade samma sammansättning som analyserades för hela kohorten randomiserade (vid studiestart eller vid år 1) till ezetimib kombinerat med simvastatin (n=4 650) eller placebo (n=4 620) likväl som komponenterna för denna sammansättning.

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

Denna studiedesign tillät emellertid inte för ett separat bidrag avseende effekt från monokomponenten ezetemib att signifikant minska risken för allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk njursjukdom.

De individuella komponenterna av allvarliga kardiovaskulära händelser hos alla randomiserade patienter presenteras i tabell 1. Ezetimib kombinerat med simvastatin minskade signifikant risken för stroke och revaskulariseringar, samt med icke-signifikant numerisk skillnad som gynnar ezetimib kombinerat med simvastatin, avseende icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd.

Tabell 2

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

Resultat	**Ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg (N=4650)**	**Placebo (N=4620)**	**Riskkvot (95 % CI)**	**P-värde**
Allvarliga vaskulära händelser	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Icke-fatal hjärtinfarkt	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Hjärtdöd	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Stroke	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Icke-hemorragisk stroke	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorragisk stroke	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,4
Revaskularisering	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Allvarlig aterosklerotisk händelse[b]	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

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

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

Aortastenos
The Simvastatin and Ezetimib for the Treatment of Aortic Stenosis study (SEAS) var en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie med en uppföljning i median på 4,4 år som genomfördes på 1 873 patienter med asymtomatisk aortastenos (AS), dokumenterad med Doppler-uppmätt maximal aorta flödeshastighet inom intervallet 2,5 till 4,0 m/s. Endast patienter som inte ansågs i behov av behandling med statiner i syfte att minska risken för hjärt-kärl sjukdom inkluderades. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till placebo eller kombinationen ezetimib 10 mg och simvastatin 40 mg, en gång dagligen.

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

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

Cancer förekom oftare i ezetimib-/simvastatingruppen (105 jämfört med 70, p=0,01). Den kliniska betydelsen av denna observation är oklar då totala antalet patienter med någon incident av cancer (438 i ezetimib-/simvastatingruppen jämfört med 439 i placebogruppen) inte skiljde sig i den större SHARP studien. I IMPROVE-IT studien såg man heller ingen signifikant skillnad av det totala antalet patienter med någon ny malignitet (853 i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med 863 i simvastatingruppen) och fynden från SEAS studien konfirmeras således inte av SHARP eller IMPROVE-IT.

Farmakokinetik

Absorption
Ezetimib absorberas snabbt efter oralt intag och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Maximal plasmakoncentration (Cmax) nås i medeltal inom 1 till 2

timmar för ezetimibglukuronid och 4 till 12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten av ezetimib kan inte fastställas eftersom substansen är praktiskt taget olöslig i vattenbaserade medier lämpliga för injicering.

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

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

Metabolism
Ezetimib metaboliseras huvudsakligen i tunntarmen och levern via glukoronidering (en fas II-reaktion) och utsöndras sedan via gallan. Minimal metabolism via oxidering (en fas I-reaktion) har setts hos alla undersökta arter. Ezetimib och ezetimibglukuronid är de största läkemedelsderiverade ämnena som återfinns i plasma, vilka utgör ca 10 till 20% respektive 80 till 90% av den totala läkemedelsmängden i plasma. Både ezetimib och ezetimibglukuronid elimineras långsamt från plasma med tecken på signifikant enterohepatisk cirkulation. Halveringstiden för ezetimib och **ezetimib**glukuronid är ca 22 timmar.

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

Särskilda patientgrupper

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

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

Nedsatt leverfunktion
Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för total ezetimib cirka 1,7 gånger högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 eller 6), än hos friska individer. I en 14-dagars studie med multipeldosering (10 mg dagligen) till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9), var medelvärdet för AUC för total ezetimib dag 1 och dag 14 ungefär 4 gånger högre än hos friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Då effekterna av ökad exponering för ezetimib är okänd hos patienter med måttligt eller kraftigt (Child-Pugh skala >9) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter.

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

genomgången njurtransplantation och pågående behandling med flera läkemedel, inklusive ciklosporin) en 12 gånger så hög exponering av total ezetimib.

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

Prekliniska uppgifter

Djurstudier gällande kronisk toxicitet av ezetimib påvisade inga målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlades i fyra veckor med ezetimib (≥0,03 mg/kg/dag) ökade kolesterolkoncentrationen i galla med en faktor på 2,5 till 3,5. I en ettårsstudie på hundar med doser upp till 300 mg/kg/dag observerades dock ingen ökad förekomst av kolelitiasis eller andra hepatobiliära effekter. Betydelsen av dessa data för människa är okänd. En litogen risk för gallstensbildning som är associerad med den terapeutiska användningen av ezetimib kan inte uteslutas.

I studier där ezetimib och statiner gavs samtidigt observerades främst sådana toxiska effekter som vanligtvis kopplas till statiner. Vissa av de toxiska effekterna var mer framträdande än vad som observerats vid behandling med endast statiner. Detta anses bero på farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner vid samtidig behandling. Inga sådana interaktioner förekom i de kliniska studierna. Myopatier förekom hos råttor endast efter exponering för doser flera gånger högre än den terapeutiska dosen för människa (cirka 20 gånger högre AUC-nivå för statiner och 500 till 2 000 gånger högre än AUC-nivå för de aktiva metaboliterna).

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

Ezetimib påverkade inte han- eller honråttors fertilitet, det var inte heller teratogent hos råttor eller kaniner, eller hade någon påverkan på fosterutveckling eller utveckling efter födsel. Ezetimib passerade placentan hos dräktiga råttor och kaniner som fick multipla doser om 1 000 mg/kg/dag. Samtidig administrering av ezetimib och statiner var inte teratogent hos råttor. Hos dräktiga kaniner sågs ett litet antal skelettdeformationer (sammanväxta bröst- och svanskotor, minskat antal svanskotor). Ezetimib givet tillsammans med lovastatin resulterade i embryoletala effekter.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
Varje tablett innehåller 10 mg ezetimib.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Varje tablett innehåller 69,75 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen
Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Kroskarmellosnatrium
Povidon K30
Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
24 månader
Endast burk: Använd inom 200 dagar efter att burken öppnats

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Endast burk: Använd inom 200 dagar efter att burken öppnats

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar

Förpackningsinformation

Tablett 10 mg Vit till benvit, kapselformad, odragerad, platt tablett med fasad kant och cirka 8,0 x 4,0 x 2,6 mm i storlek, märkt med ”G” påden ena sidan och ”44” påden andra.