

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimibe Orion 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 69,75 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen, litteä, viistoreunainen päällystämätön tabletti, jonka koko on noin 8,0 x 4,0 x 2,6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”G” ja vastakkaiselle puolelle ”44”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Primaarinen hyperkolesterolemia

Etsetimibi yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjän (statiinin) kanssa on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi primaarista (heterotsygoottista familiaalista ja ei-familiaalista) hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille, joille pelkällä statiinilla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta.

Etsetimibi monoterapiana on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi primaarista (heterotsygoottista familiaalista ja ei-familiaalista) hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille, joille statiinilääkitys ei ole tarkoituksenmukainen tai jotka eivät siedä statiineja.

##### ***Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy***

Etsetimibi statiinihoidon lisänä tai aloitettuna samanaikaisesti statiinihoidon kanssa on tarkoitettu pienentämään sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä (ks. kohta 5.1) potilailla, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä.

##### ***Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)***

Etsetimibi yhdessä statiinin kanssa on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi HoFH-tautia sairastavien potilaiden hoitoon. Potilaat voivat saada lisäksi myös muuta hoitoa (esim. LDL-afereesi).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Potilaan on noudatettava asianmukaista veren lipidejä vähentävää ruokavaliota, jota on jatkettava myös etsetimibihoitoa aikana.

Antoreitti on suun kautta. Suositeltu annos on yksi 10 mg:n tabletti päivässä. Etsetimibi voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Yhdistettäessä etsetimibi statiiniin on joko käytettävä asianomaisen statiinin normaalia aloitusannosta tai jatkettava jo vakiintunutta suurempaa statiiniannosta. Yhdistelmähoidossa on tutustuttava käytettävän statiinin annostusohjeisiin.

#### ***Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimoiireyhtymätapahtuma***

Sepelvaltimotautia sairastaville potilaille, joilla on aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimoiireyhtymätapahtuma, voidaan sydän- ja verisuonitapahtumien vähentämiseksi edelleen antaa 10 mg etsetimibia yhdessä statiinin kanssa, jonka kardiovaskulaarinen hyöty on osoitettu.

#### ***Yhteiskäyttö sappihappoa sitovien aineiden kanssa***

Etsetimibi pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovien aineiden ottamista tai aikaisintaan 4 tuntia sen jälkeen.

#### ***Iäkkäät potilaat***

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

#### ***Pediatriset potilaat***

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa.

6 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret: Ezetimibe Orion tablettien turvallisuutta ja tehoa 6–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Kun Ezetimibe Orion tabletteja annetaan yhdessä statiinin kanssa, statiinin lapsipotilaita koskevat annostusohjeet on tarkistettava. Alle 6-vuotiaat lapset: Ezetimibe Orion tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### ***Maksan vajaatoiminta***

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin asteikolla 5–6). Etsetimibihoitoa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea (Child-Pughin asteikolla 7–9) tai vaikea (Child-Pughin asteikolla > 9) maksan vajaatoiminta. (Ks. kohdat 4.4 ja 5.2.)

#### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kun etsetimibia käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on aktiivinen maksasairaus tai jos seerumin transaminaasipitoisuudet ovat olleet pitkään koholla eikä siihen tiedetä syytä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kun etsetimibia käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

### ***Maksaentsyymit***

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa etsetimibia on annettu yhdessä statiinin kanssa, on havaittu peräkkäisissä mittauksissa kohonneita transaminaasiarvoja [ $\geq 3x$  viitearvojen yläraja (ULN)]. Kun etsetimibihoitoa annetaan yhdessä statiinin kanssa, maksan toimintakokeet on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen statiinia koskevien suositusten mukaisesti. (Ks. kohta 4.8.)

#### **IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)**

-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa ( $n = 9\ 067$ ) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa ( $n = 9\ 077$ ). 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana peräkkäisissä mittauksissa koholla olleiden transaminaasiarvojen ( $\geq 3x$  ULN) ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 2,5 % ja simvastatiinia saaneilla 2,3 % (ks. kohta 4.8).

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa yli 9000 kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia yhdessä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa vuorokaudessa ( $n = 4\ 650$ ) tai lumevalmistetta ( $n = 4\ 620$ ) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), peräkkäisissä mittauksissa koholla olleita transaminaasiarvoja ( $> 3x$  viitearvojen yläraja) havaittiin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,7 %:lla ja lumeryhmässä 0,6 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8).

### ***Luustolihakset***

Etsetimibin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu myopatia- ja rabdomyolyysitapauksia. Useimmat potilaat, joille kehittyi rabdomyolyysi, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibia. Rabdomyolyysia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibia on käytetty yksinään tai kun etsetimibia on annettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän lisääntynyt rabdomyolyysin riski. Jos lihaskivun perusteella epäillään myopatiaa tai se on varmistettu toteamalla kreatiini-kinaasipitoisuus (CK), joka on  $> 10x$  viitearvojen ylärajan (ULN), etsetimibin, statiinin tai muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien tällaisten lääkkeiden käyttö on heti lopetettava. Kaikille etsetimibihoitoon aloitettaville potilaille on kerrottava myopatian riskistä ja heitä on kehoitettava ilmoittamaan selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta viipymättä lääkärille (ks. kohta 4.8).

IMPROVE-IT-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa ( $n = 9\ 067$ ) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa ( $n = 9\ 077$ ). 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana myopatian ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,2 % ja simvastatiinia saaneilla 0,1 %. Myopatia määriteltiin tällöin selittämättömäksi lihaskivoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin kreatiini-kinaasipitoisuus (CK), joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN, tai kaksi peräkkäistä CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  kertaa, mutta  $< 10$  kertaa, ULN. Rabdomyolyysin ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,1 % ja simvastatiinia saaneilla 0,2 %, kun rabdomyolyysi määriteltiin selittämättömäksi lihaskivoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  kertaa ULN ja  $< 10$  kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli  $\geq 10\ 000$  IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa yli 9 000 kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia yhdessä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa vuorokaudessa ( $n = 4\ 650$ ) tai lumevalmistetta ( $n = 4\ 620$ ) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), myopatian/rabdomyolyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8).

### ***Maksan vajaatoiminta***

Etsetimibihoitoa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneiden etsetimibi-pitoisuuksien vaikutuksia näihin potilasryhmiin ei tunneta (ks. kohta 5.2).

### ***Pediatriset potilaat***

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 6–10-vuotiaiden potilaiden hoidossa 12 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Yli 12 viikkoa kestävä etsetimibihoito vaikuttaa ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Etsetimibia ei ole tutkittu alle 6-vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Yhdessä simvastatiinin kanssa käytetyn etsetimibin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana murrosikäisiä poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan) ja tyttöjä, joiden kuukautisten alkamisesta oli kulunut vähintään vuosi.

Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei esiintynyt yleisesti nuorten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen kohdistuvia havaittavia vaikutuksia eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia. Yli 33 viikkoa kestävä etsetimibihoito vaikuttaa kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen ei kuitenkaan ole tutkittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin yli 40 mg:n vuorokausiannosten kanssa ei ole tutkittu 10–17-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa.

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Alle 17-vuotiaille potilaille annetun etsetimibihoito pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

### ***Fibraatit***

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole varmistettu.

Jos etsetimibia ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitiaasia, sappirakko on aiheellista tutkia, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

### ***Siklosporiini***

Etsetimibihoito aloittamisessa siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää etsetimibia ja siklosporiinia, siklosporiinipitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.5).

### ***Antikoagulantit***

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään etsetimibi, INR-arvoa (International Normalised Ratio) pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

### ***Apuaineet***

#### **Ezetimibe Orion sisältää laktoosia**

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### **Ezetimibe Orion sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei etsetimibi indusoi lääkeaineita metaboloivia sytokromi P450 -entsyymejä. Etsetimibillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä

yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450 -entsyymien 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 tai N-asetyyli transferaasin välityksellä.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetiikkaan yhteiskäytön aikana. Samaan aikaan etsetimibin kanssa annettu simetidiini ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen.

### ***Antasidit***

Antasidien samanaikainen käyttö hidasti etsetimibin imeytymistä, mutta ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen. Imeytymisen hidastumisen ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää.

### ***Kolestyramiini***

Kolestyramiinin samanaikainen käyttö pienensi etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka etsetimibin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

### ***Fibraatit***

Lääkäreiden pitää ottaa huomioon mahdollinen kolelitiaasin ja sappirakkosairauden riski fenofibraattia ja etsetimibia saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos etsetimibia ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitiaasia, sappirakko on tarpeen tutkia, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Fenofibraatin tai gemfibrotsiilin samanaikainen antaminen nosti jonkin verran etsetimibin kokonaispitoisuuksia (noin 1,5- ja 1,7-kertaiseksi).

Etsetimibin antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen ja aiheuttaa siten sappikiviä. Eläinkokeissa etsetimibi suurensi joskus sapsen kolesterolipitoisuutta sappirakossa, mutta näin ei tapahtunut kaikilla koe-eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenisen vaikutuksen riskiä ei voida sulkea pois.

### ***Statiinit***

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun etsetimibia annettiin yhdessä atorvastatiinin, simvastatiinin, pravastatiinin, lovastatiinin, fluvastatiinin tai rosuvastatiinin kanssa.

### ***Siklosporiini***

Kahdeksalla munuaisensiirtopotilaalla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat siklosporiinia vakioannoksina, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibia suurensi etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) verrattuna pitoisuuksiin, jotka todettiin toisessa tutkimuksessa pelkästään etsetimibia saaneilla terveillä verrokeilla (n = 17). Eräässä toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilaalla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi altistuminen etsetimibin kokonaispitoisuudelle verrattuna kontrolliryhmään, joka sai pelkästään etsetimibia. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä tutkittavaa, 20 mg etsetimibia vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annetun siklosporiinin (100 mg kerta-annoksena) kanssa suurensi siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli 10 %:n pieneneminen – 51 %:n suureneminen) verrattuna yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistukseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta. Etsetimibihoidon aloittamisessa siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä

noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää etsetimibia ja siklosporiinia, siklosporiinipitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.4).

#### ***Antikoagulantit***

Kahdellatoista terveellä aikuisella miehellä tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu INR-arvon suurenemista potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoidon oli lisätty etsetimibi. Jos varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariinantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoidon lisätään etsetimibi, INR-arvoa pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

#### ***Pediatriset potilaat***

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

#### ***Raskaus***

Etsetimibia tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Etsetimibin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa. Etsetimibimonoterapialla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

#### ***Imetys***

Etsetimibia ei pidä käyttää imetyksen aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että etsetimibi erittyy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö etsetimibi ihmisen rintamaitoon.

#### ***Hedelmällisyys***

Etsetimibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Etsetimibi ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta on ilmoitettu esiintyneen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### **Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista (kliiniset tutkimukset ja markkinoillaolon aikaiset kokemukset)**

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibia annettiin 10 mg/vrk yksinään 2 396 potilaalle, yhdessä statiinin kanssa 11 308 potilaalle tai yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samankaltainen etsetimibihoidon ja lumehoidon yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibihoidon ja plasebohoidon aikana.

Etsetimibi yksinään tai yhdessä statiinin kanssa:

Etsetimibia yksinään saaneilla potilailla (n = 2 396) havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, ja niiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (n = 1 159). Näitä haittavaikutuksia havaittiin myös potilailla, jotka saivat etsetimibia yhdessä statiinin kanssa (n = 11 308), ja niiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin statiinia yksinään saaneilla potilailla

(n = 9 361). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin raporteista, joissa etsetimibia on käytetty yksinään tai yhdessä statiinin kanssa. Etsetimibin kliinisissä tutkimuksissa (annettuna yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) havaitut haittavaikutukset tai etsetimibin markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset (käytettynä yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) ovat lueteltuina taulukossa 1. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1

Haittavaikutukset

<b>Elinjärjestelmä</b> Yleisyys	Haittavaikutus
<b>Veri ja imukudos</b>	
Tuntematon	trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon	yliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksi ja angioedeema
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Melko harvinainen	heikentynyt ruokahalu
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Tuntematon	depressio
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	päänsärky
Melko harvinainen	parestesia
Tuntematon	heitehuimaus
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	kuumat aallot, hypertensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinainen	yskä
Tuntematon	hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	vatsakipu, ripuli, ilmavaivat
Melko harvinainen	dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi, suun kuivuminen, gastriitti
Tuntematon	pankreatiitti, ummetus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Melko harvinainen	kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Tuntematon	erythema multiforme

<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen	myalgia
Melko harvinainen	nivelsärky, lihaskouristukset, niskasärky, selkäsärky, lihasheikkous, raajasärky
Tuntematon	myopatia/rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	väsymys
Melko harvinainen	rintakipu, kipu, voimattomuus, perifeerinen edeema
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo
Melko harvinainen	kohonnut veren kreatiinikinaasi, kohonnut gammaglutamyyli transferaasiarvo, maksan toimintakokeiden muutokset

#### Etsetimibi yhdessä fenofibraatin kanssa

Ruuansulatuselimistö: vatsakipu (yleinen)

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui sekamuotoista hyperlipidemiaa sairastavia potilaita, 625 potilasta sai hoitoa enintään 12 viikkoa ja 576 potilasta enintään vuoden. Tässä tutkimuksessa 172 potilasta sai etsetimibia ja fenofibraattia 12 viikkoa ja 230 potilasta vuoden (mukaan lukien 109 potilasta, jotka saivat pelkkää etsetimibia ensimmäiset 12 viikkoa). Tutkimusta ei ollut suunniteltu vertaamaan tutkimusryhmiä harvinaisten tapahtumien suhteen. Kliinisesti tärkeiden seerumin transaminaasipitoisuuksien kohoamisen (> 3x viitearvojen yläraja peräkkäisissä mittauksissa) ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) oli fenofibraattia monoterapiana saaneiden hoitoryhmässä 4,5 % (1,9; 8,8) ja etsetimibia yhdessä fenofibraatin kanssa saaneiden hoitoryhmässä 2,7 % (1,2; 5,4) hoitoaltistuksen perusteella korjattuna. Kolekystektomia tehtiin fenofibraattia monoterapiana saaneiden hoitoryhmässä 0,6 %:lle (0,0; 3,1) potilaista ja ja etsetimibia yhdessä fenofibraatin kanssa saaneiden hoitoryhmässä 1,7 %:lle (0,6; 4,0) potilaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Pediatriset potilaat (6–17-vuotiaat)

Tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria (6–10-vuotiaita) potilaita (n = 138), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3x$  viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 %:lla (1 potilaalla) etsetimibia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiinikinaasipitoisuuksia ( $\geq 10x$  ULN) ei todettu. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

Erillisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia nuoria (10–17-vuotiaita) potilaita (n = 248), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3x$  viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 %:lla (4 potilaalla) etsetimibia/simvastatiinia saaneista ja 2 %:lla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiinikinaasipitoisuuksien ( $\geq 10x$  ULN) osalta vastaavat luvut olivat 2 % (2 potilasta) ja 0 %. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

Nämä tutkimukset eivät soveltuneet lääkkeiden harvinaisten haittavaikutusten arviointiin.

#### ***Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimotauti***

IMPROVE-IT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), johon osallistui 18 144 joko etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg saanutta potilasta (n = 9 067, joista 6 %:lla annos suurennettiin 10/80 mg:aan etsetimibia ja simvastatiinia) tai simvastatiinia 40 mg saanutta potilasta (n = 9 077, joista 27 %:lla annos



suurennettiin 80 mg:aan simvastatiinia), turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana. Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti 10,6 % potilaista, jotka saivat etsetimibia ja simvastatiinia, ja 10,1 % potilaista, jotka saivat simvastatiinia. Myopatian ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,2 % ja simvastatiinia saaneilla 0,1 %, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  ja  $< 10$  kertaa ULN. Rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,1 % ja simvastatiinia saaneilla 0,2 %, kun rabdomyolyyysi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  kertaa ULN ja  $< 10$  kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli  $\geq 10\ 000$  IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta. Peräkkäisissä mittauksissa koholla olleiden transaminaasipitoisuuksien ( $\geq 3x$  ULN) ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 2,5 % ja simvastatiinia saaneilla 2,3 % (ks. kohta 4.4). Sappirakkoon liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,1 %:lla etsetimibia ja simvastatiinia saaneista ja 3,5 %:lla simvastatiinia saaneista potilaista. Kolekystektomiasta johtuneita sairaalahoitojaksoja oli 1,5 %:lla potilaista kummassakin hoitoryhmässä. Syöpä (määriteltiin miksi tahansa uudeksi syöväksi) todettiin tutkimuksen aikana 9,4 %:lla etsetimibia ja simvastatiinia saaneista potilaista ja 9,5 %:lla simvastatiinia saaneista potilaista.

### ***Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat***

SHARP-tutkimuksessa (the Study of Heart and Renal Protection) (ks. kohta 5.1), jossa yli 9000 potilaalle annettiin joko kiinteänä annosyhdistelmänä 10 mg etsetimibia ja 20 mg simvastatiinia vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620), turvallisuusprofiilit olivat verrannolliset 4,9 vuotta (mediaani) kestäneen seurannan aikana. Tässä tutkimuksessa rekisteröitiin vain vakavat haittatapahtumat ja mistä tahansa haittatapahtumasta johtuneet hoidon keskeyttämiset. Haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet olivat verrannolliset (etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 10,4 % ja lumeryhmässä 9,8 %). Myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiini-hoitoa saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä 0,1 %. Kohonneita transaminaasipitoisuuksia ( $> 3x$  viitearvojen ylärajan) havaittiin peräkkäisissä mittauksissa 0,7 %:lla etsetimibi-simvastatiiniryhmän ja 0,6 %:lla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.4). Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevästi lisääntyntä ilmaantuvuutta ennalta määritellyissä haittatapahtumissa, joita olivat syöpä (9,4 % etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 9,5 % lumeryhmässä), maksatulehdus, kolekystektomia tai sappikivikomplikaatiot tai haimatulehdus.

### ***Laboratorioarvot***

Kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasipitoisuuksien suurenemista (ALAT ja/tai ASAT  $\geq 3x$  viitearvojen yläraja, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa yhtä yleisesti etsetimibin (0,5 %) ja lumevalmisteen (0,3 %) yhteydessä. Yhdistelmähoitotutkimuksissa ilmaantuvuus oli 1,3 %:lla etsetimibin ja statiinin yhdistelmää ja 0,4 %:lla pelkkää statiinia saaneista potilaista. Pitoisuuden kohoaminen oli yleensä oireetonta eikä siihen liittynyt kolestaasia. Pitoisuudet palautuivat lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa (ks. kohta 4.4.).

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin kreatiini-kinaasipitoisuuksia (CK), jotka olivat  $> 10x$  viitearvojen ylärajan 4 potilaalla 1674:stä (0,2 %) potilaasta, jotka saivat etsetimibia yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %) potilaasta, jotka saivat lumevalmistetta, 1 potilaalla 917:sta (0,1 %) potilaasta, jotka saivat etsetimibia ja statiinia yhdessä, ja 4 potilaalla 929:stä (0,4 %) potilaasta, jotka saivat statiinia yksinään. Etsetimibiin ei liittynyt myopatiaa tai rabdomyolyyysiä yleisemmin kuin oleellisiin vertailuhoitoihin (lumevalmiste tai statiini yksinään) (ks. kohta 4.4).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle tutkittavalle 50 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan tai 18 primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle 40 mg/vrk enintään 56 vuorokauden ajan. Eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia, kun etsetimibia annettiin oraalisisina kerta-annoksina rotille ja hiirille 5 000 mg/kg ja koirille 3 000 mg/kg.

Muutamia etsetimibin yliannostustapauksia on raportoitu eikä useimpiin niistä ole liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX09

Vaikutusmekanismi

Etsetimibi kuuluu uuteen veren lipidejä vähentävien lääkeaineiden luokkaan, ja se estää selektiivisesti kolesterolin ja vastaavien kasvisterolien imeytymistä suolistosta. Etsetimibi on tehokas suun kautta annettuna, ja sen vaikutusmekanismi poikkeaa muiden kolesterolia alentavien lääkeaineryhmien (esim. statiinien, sappihappoja sitovien aineiden [resiinien], fibraattijohdosten ja kasvistanolien) vaikutusmekanismeista. Etsetimibin vaikutuskohde molekyyllitasolla on sterolien kuljettaja, Niemann-Pick C1-Like 1(NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytoosterolien imeytymisestä suolistossa.

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää siten suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan; statiinit vähentävät kolesterolin synteesiä maksassa, ja yhdessä nämä erilliset mekanismit täydentävät toistensa kolesterolia alentavaa vaikutusta. Kaksi viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 18 hyperkolesterolemiapotilasta, etsetimibi vähensi kolesterolin imeytymistä suolistosta 54 % lumevalmisteeseen verrattuna.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa. Etsetimibi esti [<sup>14</sup>C]kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kardiovaskulaarinen sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suoraan verrannollisia kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuuteen ja kääntäen verrannollisia HDL-kolesterolipitoisuuteen.

Etsetimibi annettuna yhdessä statiinin kanssa pienentää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautipotilailla, joilla on aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa etsetimibi joko yksin tai yhdessä statiinin kanssa vähensi merkittävästi hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta ja lisäsi HDL-kolesterolipitoisuutta.

### *Primaarinen hyperkolesterolemia*

Kahdeksan viikon lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 769 hyperkolesterolemiapotilasta, jotka saivat jo ennestään pelkkää statiinihoitoa eivätkä olleet saavuttaneet NCEP-suosituksen (National Cholesterol Education Program) mukaista LDL-kolesterolin tavoitepitoisuutta (lähtötilanteesta riippuen 2,6-4,1 mmol/l). Näille potilaille annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia tai lumevalmistetta aikaisemman statiinihoidon lisäksi.

Niistä statiinia saaneista potilaista, joiden LDL-kolesteroli ei ollut tavoitetasolla tutkimuksen alkaessa (~82 %), merkittävästi useampi etsetimibiryhmään (72 %) kuin lumeryhmään (19 %) satunnaistetuista potilaista oli saavuttanut LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuden, kun tutkimuksen päätemuuttuja (end point) saavutettiin. Vastaava LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen oli merkittävästi erilainen (etsetimibi 25 % ja lumevalmiste 4 %). Aikaisempaan statiinihoitoon lisätty etsetimibi vähensi myös merkittävästi kokonaiskolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta ja lisäsi HDL-kolesterolipitoisuutta lumevalmisteseen verrattuna. Statiinihoitoon lisätty etsetimibi pienensi C-reaktiivisen proteiinin mediaania 10 % ja lumevalmiste 0 % lähtöarvoon verrattuna.

Kahdessa satunnaistetussa 12 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 719 primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavaa potilasta, 10 mg etsetimibia vähensi merkittävästi kokonaiskolesteroli- (13 %), LDL-kolesteroli- (19 %), apoB- (14 %) ja triglyseridipitoisuutta (8 %) ja lisäsi HDL-kolesterolipitoisuutta (3 %) lumevalmisteseen verrattuna. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuteen plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut tromboplastiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidipitoisuutta pienentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville 720 potilaalle annettiin satunnaistetusti joko yhdistelmähoitona 10 mg etsetimibia ja 80 mg simvastatiinia (n = 357) tai 80 mg simvastatiinia yksinään (n = 363) kahden vuoden ajan. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoiton vaikutusta kaulavaltimon seinämäpaksuuteen (intima-media thickness, IMT) pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Tämän korvikemuuttujan vaikutusta sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole toistaiseksi osoitettu.

Ensisijainen päätemuuttuja oli kaulavaltimon kaikkien kaulavaltimon kuuden segmentin seinämäpaksuuksien keskiarvon muutos eikä siinä havaittu merkittävä eroa (p = 0,29) kahden hoitoryhmän välillä kaikukuvauksella (B-moodi) mitattuna. Kaulavaltimon seinämäpaksuus suureni 10 mg etsetimibia ja 80 mg simvastatiinia saaneessa ryhmässä 0,0111 mm ja 80 mg pelkkää simvastatiinia saaneessa ryhmässä 0,0058 mm kaksi vuotta kestäneen tutkimusjakson aikana (kaulavaltimon seinämäpaksuuden lähtötilanteen keskiarvo oli yhdistelmähoitoryhmässä 0,68 mm ja pelkkää simvastatiinia saaneessa ryhmässä 0,69 mm).

Etsetimibin (10 mg) ja simvastatiinin (80 mg) yhdistelmähoito pienensi LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta merkittävästi enemmän kuin simvastatiini (80 mg) yksinään. HDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen suureneminen oli molemmissa hoitoryhmissä samansuuruinen. Etsetimibin (10 mg) ja simvastatiinin (80 mg) yhdistelmän käytössä raportoidut haittavaikutukset vastasivat etsetimibin tunnettua turvallisuusprofiilia.

### *Pediatriset potilaat*

Kontrolloituun kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 138 (59 poikaa ja 79 tyttöä) heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavaa 6–10-

vuotiasta (keski-ikä 8,3 vuotta) potilasta. Potilaiden LDL-kolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa 3,74–9,92 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia tai lumelääkettä 12 viikon ajan.

Viikolla 12 etsetimibi oli laskenut merkitsevästi seuraavia arvoja pelkkään lumelääkkeeseen verrattuna: kokonaiskolesteroli (-21 % vs. 0 %), LDL-kolesteroli (-28 % vs. -1 %), apoB (-22 % vs. -1 %) ja non-HDL-kolesteroli (-26 % vs. 0 %). Näiden kahden hoitoryhmän triglyseridi- ja HDL-kolesteroliarvojen tulokset olivat samankaltaiset (triglyseridi -6 % ja +8 %, ja HDL-kolesteroli +2 % ja +1 %).

Kontrolloituun kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavia 10–17-vuotiaita (keski-ikä 14,2 vuotta) potilaita, joista 142 oli poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksella) ja 106 tyttöjä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaiden LDL-kolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa 4,1–10,4 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia yhdessä simvastatiinin (10, 20 tai 40 mg) kanssa tai simvastatiinia (10, 20 tai 40 mg) yksinään 6 viikon ajan, etsetimibia yhdessä 40 mg:n simvastatiiniannosten kanssa tai 40 mg simvastatiinia yksinään seuraavien 27 viikon ajan ja sen jälkeen avoimessa jatkotutkimuksessa etsetimibia yhdessä simvastatiinin (10 mg, 20 mg tai 40 mg) kanssa 20 viikon ajan.

Viikolla 6 etsetimibin ja simvastatiinin (kaikki annokset) yhdistelmähoito oli laskenut seuraavia arvoja merkitsevästi pelkkään simvastatiiniin (kaikki annokset) verrattuna: kokonaiskolesteroli (38 % vs. 26 %), LDL-kolesteroli (49 % vs. 34 %), apoB (39 % vs. 27 %) ja non-HDL-kolesteroli (47 % vs. 33 %). Näiden kahden hoitoryhmän tulokset olivat samankaltaiset triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuuksien osalta (triglyseridi -17 % ja -12 % ja HDL-kolesteroli +7 % ja +6 %). Viikon 33 tulokset vastasivat viikon 6 tuloksia, ja NCEP:n ja AAP:n (American Academy of Pediatrics) suositusten mukaisen LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuden (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) saavutti merkitsevästi suurempi osa etsetimibin ja 40 mg:n simvastatiiniannosten yhdistelmähoitoa saaneista (62 %) kuin 40 mg pelkkää simvastatiinia saaneista (25 %) potilaista. Vaikutukset veren rasva-arvoihin säilyivät viikkoon 53 eli avoimen jatkotutkimuksen loppuun asti.

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu simvastatiinin yli 40 mg:n vuorokausiannoksiin yhdistettynä 10–17-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoidossa. Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoidossa. Alle 17-vuotiaille potilaille annetun etsetimibihoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

#### *Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy*

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivisella aineella kontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 18 144 potilasta, jotka otettiin mukaan tutkimukseen 10 päivän kuluessa äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (joko äkillisen sydäninfarktin tai epästabiiin angina pectoriksen) vuoksi sairaalahoitoon joutumisesta. Potilaiden tullessa sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi heidän LDL-kolesterolipitoisuutensa oli  $\leq 3,2$  mmol/l ( $\leq 125$  mg/dl), jos he eivät käyttäneet lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä, tai  $\leq 2,6$  mmol/l ( $\leq 100$  mg/dl), jos he käyttivät lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä. Kaikki potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg (n = 9 067) tai 40 mg simvastatiinia (n = 9 077), ja seuranta-ajan mediaani oli 6,0 vuotta.

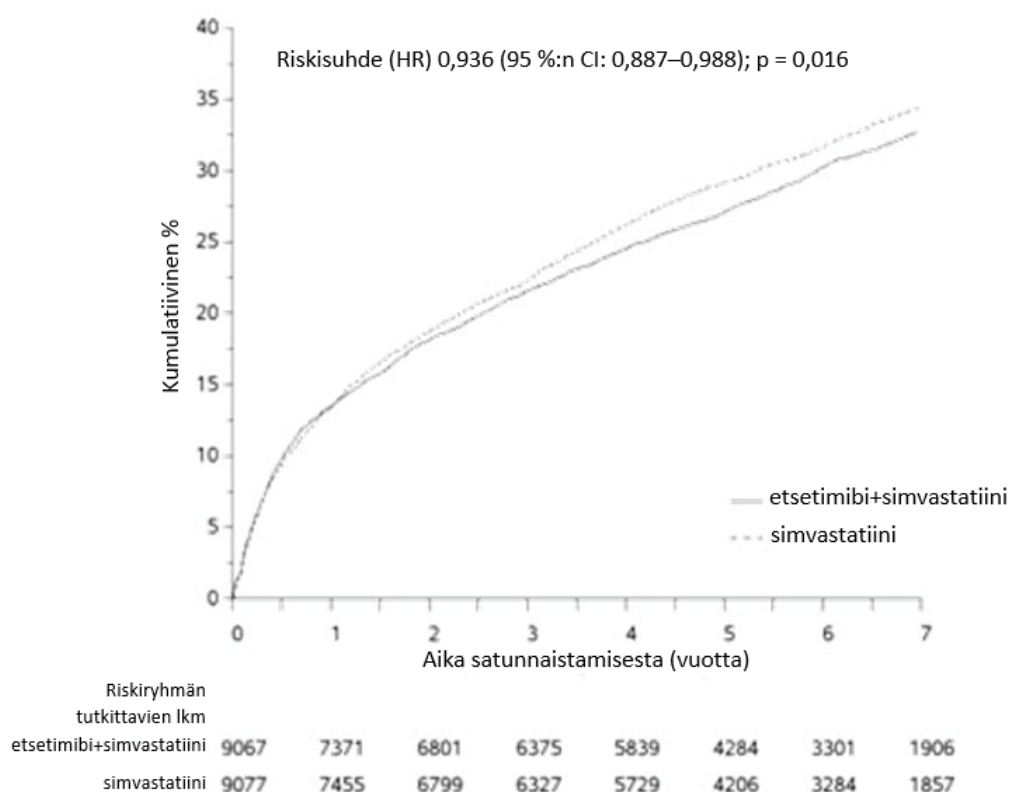
Potilaat olivat iältään keskimäärin 63,6 vuotta; 76 % oli miehiä, 84 % oli valkoihoisia ja 27 %:lla oli diabetes. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus tutkimuksen mukaanottokriteerin täyttymishetkellä oli 2,1 mmol/l (80 mg/dl), jos potilas käytti lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä (n = 6 390), ja 2,6 mmol/l (101 mg/dl), jos potilas ei käyttänyt lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä (n = 11 594). 34 % potilaista sai statiinihoitoa ennen sairaalahoitoon joutumista tutkimuksen mukaanottokriteerinä olleen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi. Hoitoa jatkaneiden potilaiden keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus yhden vuoden kohdalla oli 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl)

etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä. Lipidipitoisuus saatiin yleensä potilailta, jotka jatkoivat tutkimushoitoa.

Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistelmä, joka muodostui kardiovaskulaarikuolemasta, merkittävästä sepelvaltimotapahtumasta (määriteltiin kuolemaan johtamattomaksi sydäninfarktiksi, dokumentoiduksi sairaalahoitoa vaativaksi epästabiiiliksi angina pectorikseksi tai miksi tahansa sepelvaltimon revaskularisaatiotoimenpiteeksi, joka tehdään aikaisintaan 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen) ja kuolemaan johtamattomasta aivohalvauksesta. Tutkimus osoitti, että simvastatiinihoitoon lisätty etsetimibi tuotti lisähyötyä ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan eli kardiovaskulaarikuoleman, merkittävän sepelvaltimotapahtuman ja kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen vähenemisen suhteen verrattuna pelkkään simvastatiiniin (riskin suhteellinen vähenemä 6,4 %,  $p = 0,016$ ). Ensisijainen päätetapahtuma todettiin 2 572 potilaalla 9 067 potilaasta (7 vuoden Kaplan–Meier-luku [KM] 32,72 %) etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 2 742 potilaalla 9 077 potilaasta (7 vuoden KM-luku oli 34,67 %) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä (ks. kuva 1 ja taulukko 2). Tämä lisähyöty on oletettavasti samankaltainen, kun etsetimibia annetaan samanaikaisesti muiden statiinien kanssa, joiden on osoitettu pienentävän tehokkaasti sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä. Kokonaiskuolleisuus säilyi tässä korkean riskin ryhmässä muuttumattomana (ks. taulukko 2).

Kokonaishyöty oli nähtävissä aivohalvausten suhteen, mutta pieni ei-merkittävä hemorragisten aivohalvausten määrän lisääntyminen todettiin etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 2). Hemorragisen aivohalvauksen riskiä ei ole arvioitu pitkällä aikavälillä, kun etsetimibia annetaan yhdessä tehokkaamman statiinin kanssa. Etsetimibi–simvastatiini-yhdistelmähoidon vaikutus oli yleensä yhdenmukainen kokonaistulosten kanssa useissa potilasjoukoissa, jotka perustuivat mm. sukupuoleen, ikään, rotuun, aiemmin todettuun diabetekseen, lähtötilanteen lipidipitoisuuteen, aiempaan statiinihoitoon, aiemmin sairastettuun aivohalvaukseen ja hypertensioon.

Kuva 1: Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttujaan, joka oli kardiovaskulaarikuolema, merkittävä sepelvaltimotapahtuma tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus



Taulukko 2

Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat hoitoryhmittäin IMPROVE-IT-tutkimuksen kaikkien satunnaistettujen potilaiden osalta

Tulos	Etsetimibi/simvastatiini 10/40 mg <sup>a</sup> (N = 9 067)		Simvastatiini 40 mg <sup>b</sup> (N = 9 077)		Riskisuhde (HR)  (95 % CI)	p-arvo
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Ensisijainen tehon yhdistelmäpäätemuuttuja</b>						
(kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Toissijaiset tehon yhdistelmäpäätemuuttajat</b>						
Sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolema (kaikki syyt)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatio, kuolemaan johtamaton aivohalvaus	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
<b>Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan osatekijät ja valikoidut tehon päätemuuttajat (mainittujen tapahtumien ensimmäiset ilmenemiset milloin tahansa)</b>						
Kardiovaskulaarikuolema	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma:						
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Kuolemaan johtamaton aivohalvaus	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

Kaikki sydäninfarktit (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Kaikki aivohalvaukset (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ei-hemorraginen aivohalvaus <sup>d</sup>	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorraginen aivohalvaus	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Kuolema mistä tahansa syystä	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

<sup>a</sup> 6 %:lla potilaista annos suurennettiin etsetimibiin/simvastatiiniin 10/80 mg.

<sup>b</sup> 27 %:lla potilaista annos suurennettiin simvastatiiniin 80 mg.

<sup>c</sup> Kaplan–Meier-estimaatti 7 vuoden kohdalla.

<sup>d</sup> sisältää iskeemisen aivohalvauksen tai määrittelemättömän tyyppisen aivohalvauksen.

**Kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden merkittävien verisuonitautitapahtumien ehkäisy** SHARP-tutkimus (The Study of Heart and Renal Protection) oli monikansallinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa oli mukana 9 438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli tutkimuksen alkaessa dialyysihoidossa. Kiinteäännoksisen 10 mg:n etsetimibin ja 20 mg:n simvastatiinin yhdistelmän ryhmässä oli yhteensä 4 650 potilasta ja lumeryhmässä 4 620 potilasta. Seuranta-ajan mediaani oli 4,9 vuotta. Potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, ja 63 % oli miehiä ja 72 % valkoihoisia. Diabetesta sairasti 23 % potilaista, ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) oli keskimäärin 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa. Rasvapitoisuus ei ollut tutkimuksen sisäänottokriteeri. LDL-kolesterolipitoisuuksien keskiarvo oli lähtötilanteessa 108 mg/dl. Kun huomioidaan myös potilaat, jotka eivät enää käyttäneet tutkimuslääkettä, LDL-kolesterolipitoisuus oli vuoden kuluttua pienentynyt 20 mg pelkkää simvastatiinia saaneessa ryhmässä 26 % ja 10 mg etsetimibia ja 20 mg simvastatiinia saaneessa ryhmässä 38 % lumeryhmään verrattuna.

SHARP-tutkimuksen tutkimussuunnitelman mukainen ensisijainen vertailu oli hoitoaikeeseen perustuva (*intention-to-treat*) analyysi ”merkittävistä verisuonitautitapahtumista” (*major vascular events*, MVE, joita olivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti tai sydänkuolema, aivohalvaus tai mikä tahansa revaskularisaatioimenpide) vain niistä potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4 193) tai lumeryhmään (n = 4 191). Toissijaisissa analyyseissä analysoitiin sama tapahtumien yhdistelmä etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4 650) tai lumeryhmään (n = 4 620) (tutkimuksen lähtötilanteessa tai yhden vuoden kuluttua) satunnaistetussa koko kohortissa sekä tämän yhdistelmän eri osatekijät.

Ensisijaisen päätemuuttujan analyysi osoitti, että etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa vähensi merkittävien verisuonitautitapahtumien riskiä merkitsevästi (tapahtumia todettiin 749 potilaalla lumeryhmässä ja 639 potilaalla etsetimibi-simvastatiiniryhmässä), ja riskin suhteellinen vähenemä oli 16 % (p = 0,001).

Tässä tutkimusasetelmassa ei kuitenkaan voitu erikseen arvioida etsetimibin osuutta yksittäisenä komponenttina merkittävien verisuonitautitapahtumien riskiä merkitsevästi pienentäneessä tehossa kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla.

Taulukossa 3 on esitetty merkittävien verisuonitautitapahtumien yksittäiset osatekijät kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa pienensi merkitsevästi aivohalvauksen ja revaskularisaatioiden riskiä, ja kuolemaan johtamattomien sydäninfarktien ja sydänkuolemien määrässä todettiin numeerisia eroja etsetimibi–simvastatiini-yhdistelmän hyväksi, mutta erot eivät olleet merkitseviä.

Taulukko 3

Merkittävät verisuonitautitapahtumat hoitoryhmittäin kaikilla SHARP-tutkimuksessa satunnaistetuilla potilailla<sup>a</sup>

Tapahtuma	10 mg etsetimibia yhdistelmänä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa (N = 4 650)	Lume (N = 4 620)	Riskisuhde (RR) (95 % CI)	p-arvo
Merkittävät verisuonitautitapahtumat	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77–0,94)	0,001
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66–1,05)	0,12
Sydänkuolema	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78–1,10)	0,38
Aivohalvaus	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66–0,99)	0,038
Ei-hemorraginen aivohalvaus	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60–0,94)	0,011
Hemorraginen aivohalvaus	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78–1,86)	0,4
Mikä tahansa revaskularisaatio	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68–0,93)	0,004
Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (MAE) <sup>b</sup>	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002

<sup>a</sup> Hoitoaikeeseen perustuva (*intention-to-treat*) analyysi kaikista SHARP-potilaista, jotka satunnaistettiin etsetimibi–simvastatiini- tai lumeryhmään joko lähtötilanteessa tai 1 vuoden kuluttua.

<sup>b</sup> Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (*major atherosclerotic events*, MAE) määriteltiin yhdistelmäpäätemuuttujaksi, johon kuuluivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema, ei-hemorraginen aivohalvaus ja mikä tahansa revaskularisaatio.

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän aikaansaama LDL-kolesterolipitoisuuden absoluuttinen pieneneminen oli pienempi potilailla, joilla oli pienempi LDL-kolesterolipitoisuuden lähtötaso (< 2,5 mmol/l), ja potilailla, jotka olivat dialyysihoidossa lähtötilanteessa, verrattuna muihin potilaisiin. Riskin vastaava väheneminen oli näissä kahdessa ryhmässä pienempää.

### ***Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)***

12 viikon satunnaistettuun kaksoissokkotutkimukseen otettiin mukaan 50 potilasta, joilla oli kliinisesti ja/tai genotyypin perusteella diagnosoitu HoFH ja jotka saivat atorvastatiini- tai simvastatiinihoitoa (40 mg) mahdollisesti yhdessä LDL-afereesin kanssa. Etsetimibe yhdessä atorvastatiinin (40 tai 80 mg) tai simvastatiinin (40 tai 80 mg) kanssa alensi LDL-kolesterolia merkitsevästi, 15 %:lla, verrattuna monoterapiana annetun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:an.

### ***Aorttastenoosi***

SEAS-tutkimus (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 1 873 potilasta, joilla oli oireeton aorttastenoosi (AS) ja joiden dopplerkuvauksella mitattu aortan huippuvirtausnopeus oli 2,5–4,0 m/s. Tutkimus kesti keskimäärin 4,4 vuotta (mediaani). Tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaat, joiden ei katsottu tarvitsevan statiinihoitoa ateroskleroottisen sydän- ja verisuonitautien riskin pienentämiseksi. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1 lumevalmistetta tai etsetimibin (10 mg/vrk) ja simvastatiinin (40 mg/vrk) yhdistelmähoitoa saavaan ryhmään.

Ensisijainen päätemuuttuja oli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien yhdistetty määrä. Näihin kuuluivat sydän- ja verisuonikuolema, aortan tekoläppäleikkaus, aorttastenoosin etenemisestä johtuva



kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, sepelvaltimoiden pallolaajennushoito, epästabiiista angina pectoriksesta johtuva sairaalahoito ja ei-hemorraginen aivohalvaus. Tärkeimpiä toissijaisia päätemuuttujia olivat yhdistelmät ensisijaisen päätemuuttujan tapahtumaluokkien alaryhmistä.

Etsetimibi-simvastatiinihoito (10/40 mg) ei pienentänyt merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna. Ensisijainen lopputulosmuuttuja esiintyi 333 potilaalla (35,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 355 potilaalla (38,2 %) lumeryhmässä (riskisuhde etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,83–1,12;  $p = 0,59$ ). Aortan tekoläppä asennettiin 267 potilaalle (28,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 278 potilaalle (29,9 %) lumeryhmässä (riskisuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,18;  $p = 0,97$ ). Iskeemisiä sydän- ja verisuonitapahtumia esiintyi vähemmän etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ( $n = 148$ ) kuin lumeryhmässä ( $n = 187$ ) (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,97;  $p = 0,02$ ). Tämä johtui pääasiassa sepelvaltimon ohitusleikkauspotilaiden pienemmästä määrästä.

Syöpää esiintyi yleisemmin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä (105 tapausta; lumeryhmässä 70 tapausta,  $p = 0,01$ ). Tämän havainnon kliininen merkitys on epävarma, sillä laajemmassa SHARP-tutkimuksessa ei havaittu eroa niiden potilaiden kokonaismäärässä, joilla todettiin mikä tahansa syöpä (438 etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 439 lumeryhmässä). Lisäksi IMPROVE-IT-tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla todettiin mikä tahansa uusi syöpä (853 etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 863 simvastatiiniryhmässä), ei ollut merkitsevästi erilainen, ja siksi SHARP-tutkimus ja IMPROVE-IT-tutkimus eivät vahvistaneet SEAS-tutkimuksen havaintoa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Etsetimibi imeytyy nopeasti suun kautta otettuna ja konjugoituu merkittävässä määrin farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidiksi). Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnissa ja etsetimibin maksimipitoisuus 4–12 tunnissa. Etsetimibin absoluuttista hyötyosuutta ei voida määrittää, sillä valmiste on lähes täysin liukenematon vesipitoisiin injektionesteisiin.

Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin hyötyosuuteen käytettäessä 10 mg:n etsetimibitabletteja. Etsetimibi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

### *Jakautuminen*

Etsetimibi sitoutuu 99,7-prosenttisesti ja etsetimibiglukuronidi 88–92-prosenttisesti plasman proteiineihin.

### *Biotransformaatio*

Etsetimibi metaboloituu pääasiassa ohutsuolessa ja maksassa glukuronidikonjugaation (II vaiheen reaktio) kautta ja erittyy sen jälkeen sappeen. Kaikilla tutkituilla lajeilla on todettu hyvin vähäistä oksidatiivista metaboliaa (I vaiheen reaktio). Etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi ovat tärkeimmät plasmassa havaitut lääkeaineesta peräisin olevat yhdisteet, ja etsetimibin osuus on noin 10–20 % ja etsetimibiglukuronidin osuus 80–90 % koko lääkeaineen pitoisuudesta plasmassa. Sekä etsetimibi että etsetimibiglukuronidi eliminoituvat hitaasti plasmasta, ja viitteitä merkittävästä enterohepaattisesta kierrosta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

### *Eliminaatio*

Koehenkilöille suun kautta annetun  $^{14}C$ -etsetimibiannoksen (20 mg) jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuus vastasi noin 93 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ulosteeeseen erittyi noin 78 % ja virtsaan noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 10 päivän keräysjakson aikana. 48 tunnin kuluttua plasmassa ei ollut havaittavaa radioaktiivisuutta.

## ***Erityisryhmät***

### *Pediatriset potilaat*

Etsetimibin farmakokinetiikka on samankaltainen 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja aikuisilla. Alle 6-vuotiaiden pediatristen potilaiden ikäryhmästä ei ole farmakokineettisiä tietoja. Kliiniset kokemukset lasten ja nuorten hoidosta kattavat HoFH- tai HeFH-potilaat.

### *Iäkkäät potilaat*

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden ( $\geq 65$ -vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorten (18–45-vuotiaat) elimistössä. LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen ja turvallisuusprofiili ovat verrannolliset etsetimibia saaneilla iäkkäillä ja nuorilla tutkittavilla. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Etsetimibin 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla 5 tai 6) sairastavilla potilailla noin 1,7-kertainen terveisiin tutkittaviin verrattuna. Keskvaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla 7–9) sairastaville potilaille tehdyssä 14 päivän moniannostutkimuksessa (10 mg/vrk) etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli ensimmäisenä ja neljäntenätoista tutkimuspäivänä noin 4-kertainen terveiden tutkittavien vastaavaan pitoisuuteen verrattuna. Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Koska ei tiedetä, kuinka suurentunut etsetimibialtistus vaikuttaa keskvaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla  $> 9$ ) sairastaviin potilaisiin, etsetimibia ei suositella näille potilasryhmille (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun etsetimibia annettiin 10 mg:n kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ( $n = 8$ ; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli noin 1,5-kertainen terveisiin tutkittaviin ( $n = 9$ ) verrattuna. Tätä tulosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa.

Lisäksi yhden tämän tutkimuksen potilaan (munuaisensiirtopotilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) etsetimibin kokonaispitoisuus nousi 12-kertaiseksi.

### *Sukupuoli*

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on naisilla jonkin verran suurempi (noin 20 %) kuin miehillä. LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen ja turvallisuusprofiili ovat etsetimibihoitoa saaneilla miehillä ja naisilla verrannolliset. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia missään kohde-elimissä. Koirilla, jotka saivat etsetimibia ( $\geq 0,03$  mg/kg/vrk) neljän viikon ajan, sappirakon sapon kolesterolipitoisuus suureni 2,5–3,5-kertaiseksi. Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa koirat saivat etsetimibia enintään 300 mg/kg/vrk, ei kuitenkaan havaittu normaalia runsaampaa sappikivien muodostumista eikä muita hepatobiliaarisia vaikutuksia. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää sappikivien muodostumisen riskiä ei voida sulkea pois.

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoidosta tehdyissä tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia. Jotkut näistä toksisista vaikutuksista olivat voimakkaampia kuin pelkän statiinilääkityksen aikana. Tämän katsotaan johtuvan yhdistelmähoidoon liittyvistä farmakokineettisistä ja farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kliinisissä tutkimuksissa ei esiintynyt tällaisia yhteisvaikutuksia. Myopatioita esiintyi rotilla vain annostasoilla, jotka olivat

moninkertaisia ihmisen terapeuttiseen annokseen verrattuna (noin 20 kertaa statiinien AUC-arvo ja 500–2000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo).

*In vivo* ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa annettuna ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaniineille eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniinien istukkaesteen, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1 000 mg/kg/vrk. Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tiineillä kaniineilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhtein sulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä). Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni K-30  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

24 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Purkki: käytettävä 200 päivän kuluessa purkin avaamisesta.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/Aclar-alumiiniläpipainopakkaukset  
Pakkauskoot: 14, 28, 30, 50, 90, 98 ja 100 tablettia

HDPE-purkit, joissa polypropeeninen turvasuljin ja kuumasaumattu suojakalvo.  
Pakkauskoot: 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34092

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.9.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ezetimibe Orion 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg ezetimib.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 69,75 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

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" på den ena sidan och "44" på den andra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska 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 (se avsnitt 5.1) 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-afäres) kan ges.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### 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 kranskärslsjukdom som har AKS i sjukdomshistorien***

För att ytterligare minska risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärslsjukdom 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  $\geq 2$  timmar innan eller  $\geq 4$  timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

#### ***Äldre***

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### ***Pediatrisk population***

Inledande av behandling måste ske under översyn av en specialist.

Barn och ungdomar  $\geq 6$  år: Säkerhet och effekt av ezetimib hos barn i åldern 6 till 17 år har inte fastställts. Aktuella tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. När 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 (se avsnitten 4.4 och 5.2).

#### ***Nedsatt njurfunktion***

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

När 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.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

#### ***Leverenzymmer***

I kontrollerade studier där patienter erhållit ezetimib tillsammans med en statin, har på varandra följande förhöjda nivåer av transaminas ( $\geq 3$  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 (se avsnitt 4.8).

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 ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) 2,5 % för ezetimib/simvastatin och 2,3 % för simvastatin. (Se avsnitt 4.8.)

I en kontrollerad klinisk studie där över 9 000 patienter med kronisk njursjukdom randomiserades till 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 ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) 0,7 % för ezetimib kombinerat med simvastatin och 0,6 % för placebo (se avsnitt 4.8).

### ***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 kreatinfosfokinasyvärde (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 (se avsnitt 4.8).

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  $\geq 10 \times \text{ULN}$  eller två på varandra följande observationer av CK  $\geq 5$  och  $< 10 \times \text{ULN}$ . Incidensen av rabdomyolys var 0,1 % för ezetimib/simvastatin och 0,2 % för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK  $\geq 10 \times \text{ULN}$  med tecken på njurskada,  $\geq 5 \times \text{ULN}$  och  $< 10 \times \text{ULN}$  vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK  $\geq 10 000 \text{ IU/l}$  utan några tecken på njurskada. (Se avsnitt 4.8.)

I en kontrollerad klinisk studie där över 9 000 patienter med kronisk njursjukdom randomiserades till 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 (se avsnitt 4.8).

### ***Nedsatt leverfunktion***

Då effekterna av ökad exponering av ezetimib hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion inte är kända, rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

### ***Pediatrisk population***

Säkerhet och effekt av ezetimib hos patienter i åldern 6 till 10 år med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi har utvärderats i en 12-veckors placebokontrollerad klinisk studie. Effekten av ezetimib under behandlingsperioder  $> 12$  veckor har inte studerats i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

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

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 (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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 (se avsnitt 4.2 och 4.8.).

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 (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### ***Ciklosporin***

Försiktighet bör iaktas vid insättande av ezetimib under behandling med ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationer bör följas hos patienter som får ezetimib och ciklosporin (se avsnitt 4.5).

### ***Antikoagulantia***

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

### ***Hjälpämnen***

#### **Ezetimibe Orion innehåller laktos**

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

#### **Ezetimibe Orion innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 minska på grund av denna interaktion (se avsnitt 4.2).

### ***Fibrater***

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

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

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

Samtidig administrering av ezetimib och andra fibrater har inte studerats.

Fibrater kan öka kolesterolsöndringen i gallan vilket kan leda till kolelitiasis. I djurstudier ökade ezetimib i några fall kolesterolhalten i gallan, men inte i alla djurarter (se avsnitt 5.3). En litogen risk förenad med användning av 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 ciklosporin dag 7. Detta resulterade i en genomsnittlig ökning på 15 % (spridningen var från 10 % minskning till 51 % ökning) för ciklosporin AUC jämfört med då enbart en 100 mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie avseende effekt på ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplantationspatienter har inte utförts. Försiktighet ska iaktas när ezetimib sätts in hos patienter som står på ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationen ska följas hos patienter som får ezetimib och ciklosporin (se avsnitt 4.4).

### ***Antikoagulantia***

Samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gång per dag) hade ingen signifikant påverkan på biotillgängligheten för warfarin och protrombintid i en studie på 12 friska män. Det finns dock rapporter, efter marknadsintroduktionen, om ökat INR (International Normalised Ratio) hos patienter som fått 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 (se avsnitt 4.4).

### ***Pediatrisk population***

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Ezetimib givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.3). 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 (se avsnitt 5.3).

#### Amning:

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

#### Fertilitet:

Det finns inga data tillgängliga från kliniska studier tillgängliga avseende effekten av ezetimib på fertilitet hos människa. Ezetimib hade ingen effekt på han- och honrättors fertilitet (se avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts 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.

### 4.8 Biverkningar

#### **Tabell över 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 erhöles från rapporter om ezetimib givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin. Biverkningar som observerats i kliniska studier av ezetimib (som monoterapi eller tillsammans med en statin) eller rapporter från användning efter godkännandet av ezetimib givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin är listade i tabell 1. Biverkningarna redovisas efter organsystem och frekvens.

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

Tabell 1

#### Biverkningar

Organsystem Frekvens	Biverkning
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	överkänslighet inkluderande hudutslag, urtikaria, anafylaxi och angioödem
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	minskad aptit

<b>Psykiska störningar</b>	
Ingen känd frekvens	depression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	parestesi
Ingen känd frekvens	yrsel
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	blodvallning, hypertoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	hosta
Ingen känd frekvens	dyspné
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	buksmärta, diarré, flatulens
Mindre vanliga	dyspepsi, gastroesofagal reflux, illamående, muntorrhet, gastrit
Ingen känd frekvens	pankreatit, förstoppning
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	hepatit, kolelitis, kolecystit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	klåda, utslag, urtikaria
Ingen känd frekvens	erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	myalgi
Mindre vanliga	artralgi, muskelkramper, nacksmärta, ryggvärk, muskelsvaghet, smärta i extremiteter
Ingen känd frekvens	myopati/rabdomyolys (se avsnitt 4.4)
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	trötthet
Mindre vanliga	bröstsmärta, smärta, asteni, perifert ödem
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT
Mindre vanliga	förhöjt CPK, förhöjda värden av $\gamma$ -glutamyltransferas, onormalt leverfunktionstest

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 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrisk population (i åldern 6 till 17 år)

I en studie på barn (i åldern 6 till 10 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi (n = 138) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT ( $\geq 3$  gånger ULN konsekutivt) hos 1,1 % (1 patient) av ezetimibpatienterna jämfört med 0 % i placebogruppen. Man såg inga förhöjda värden av CPK ( $\geq 10$  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 ( $\geq 3$  gånger ULN konsekutivt) hos 3 % (4 patienter) av ezetimib-/simvastatinpatienterna jämfört med 2 % (2 patienter) i gruppen med simvastatin monoterapi. För förhöjda värden av CPK  $\geq 10$  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 (se avsnitt 5.1), som omfattade 18 144 patienter som behandlades med antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9 067; varav 6 % var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n = 9 077; varav 27 % var upptitrerade till simvastatin 80 mg), var säkerhetsprofilen likartad under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % hos patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin och 10,1 % hos patienter som behandlades med simvastatin. Incidensen av myopati var 0,2 % för ezetimib/simvastatin och 0,1 % för simvastatin. Myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK  $\geq 10$  x ULN eller två på varandra följande observationer av CK  $\geq 5$  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  $\geq 10$  x ULN med tecken på njurskada,  $\geq 5$  x ULN och  $< 10$  x ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK  $\geq 10$  000IU/l utan några tecken på njurskada. Förekomsten av upprepade transaminasstegringar ( $\geq 3$  x ULN) var 2,5 % för ezetimib/simvastatin respektive 2,3 % för simvastatin. (Se avsnitt 4.4.) Biverkningar relaterade till gallblåsan rapporterades hos 3,1 % jämfört med 3,5 % hos patienterna som fått ezetimib/simvastatin respektive simvastatin. Förekomsten av sjukhusinläggningar på grund av kolecystektomi var 1,5 % i båda behandlingsgrupperna. Cancer (definieras som alla nya maligniteter) diagnostiserades under studien hos 9,4 % respektive 9,5 %.

### ***Patienter med kronisk njursjukdom***

I studien Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (se avsnitt 5.1) 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 ( $> 3 \times$  ULN) förekom hos 0,7 % av patienterna behandlade med ezetimib kombinerat med simvastatin jämfört med 0,6 % av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4). I denna prövning var det ingen statistisk signifikant ökning av incidensen för pre-specifierade 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  $\geq 3$  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 (se avsnitt 4.4).

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 kontrollgruppen (placebo eller statin enbart) förelåg inte (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

Ett fåtal fall av överdosering med 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.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### 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 intestinallyt 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 [<sup>14</sup>C]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), lågdensitetslipoproteinkolesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG) och ökade nivåerna av högdensitetslipoprotein (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 nivå-sänkningar 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.

### ***Pediatrik population***

I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie randomiserades 138 patienter (59 pojkar och 79 flickor) i åldern 6 till 10 år (med en genomsnittsalder 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 genomsnittsalder 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  $\leq$  125 mg/dl ( $\leq$  3,2 mmol/l) vid tidpunkten för AKS utan lipidsänkande behandling, eller  $\leq$  100 mg/dl ( $\leq$  2,6 mmol/l) med lipidsänkande behandling ingick i studien. Alla patienter randomiserades i ett 1:1-förhållande till att 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.

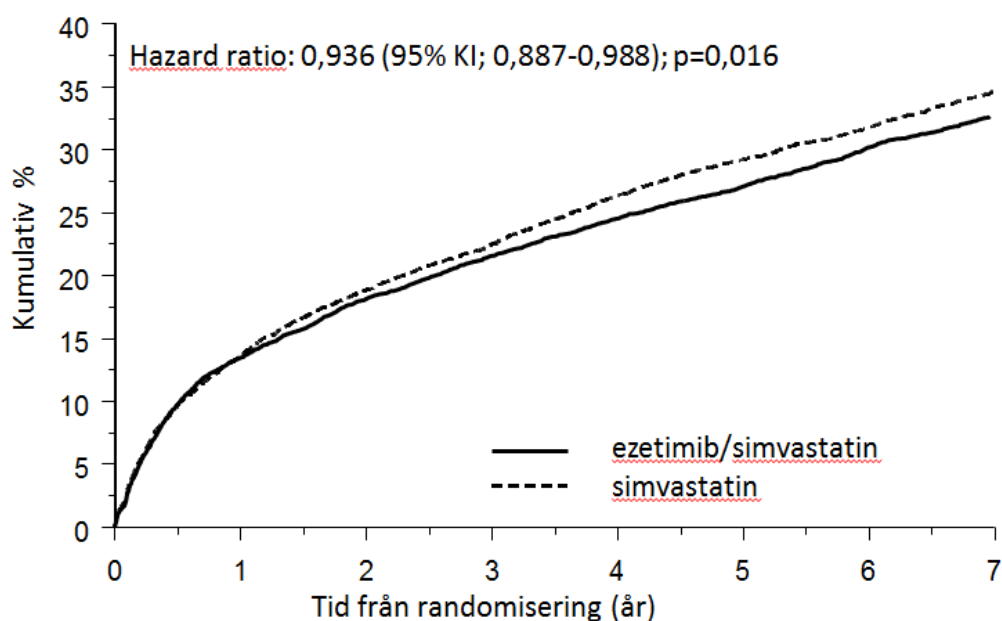
Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser (definierade som icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina som krävde

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 2.) Denna positiva effekt gentemot behandling med enbart statiner, förväntas vara likvärdig vid kombinationsbehandling med andra statiner som visats sig effektiva för att minska risken för kardiovaskulära händelser. Total mortalitet var oförändrad i denna högriskgrupp (se tabell 2).

Generellt sågs en önskvärd effekt på fall av stroke. Det var dock en liten icke-signifikant ökning av hemorragisk stroke i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med gruppen med enbart simvastatin (se tabell 2). Risken för hemorragisk stroke med ezetimib i kombination med mer potenta statiner i långtidsstudier avseende effekt har inte utvärderats.

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

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



Patienter i riskzonen

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



Tabell 2

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

<b>Resultat</b>	<b>ezetimib/simvastatin 10/40 mg<sup>a</sup> (n = 9 067)</b>		<b>simvastatin 40 mg<sup>b</sup> (n = 9 077)</b>		<b>Hazard Ratio (95 % KI)</b>	<b>p-värde</b>
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Primärt sammansatt effektmått</b>						
(Kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
<b>Sekundärt sammansatt effektmått</b>						
Död i kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, akut koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Allvarliga kardiovaskulära händelser, icke-fatal stroke, död (alla orsaker)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, instabil angina som krävde sjukhusinläggning, någon revaskularisering, icke-fatal stroke	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
<b>Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)</b>						
Kardiovaskulär död	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Allvarlig kardiovaskulär händelse:						
Icke-fatal hjärtinfarkt	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabil angina som krävde sjukhusinläggning	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107

Icke-fatal stroke	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Alla hjärtinfarkter (fatal och icke-fatal)	977	13,13%	1 118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Alla stroke (fatal och icke-fatal)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Icke-hemorragisk stroke <sup>d</sup>	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemorragisk stroke	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Död oberoende av orsak	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

<sup>a</sup> 6% var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg.

<sup>b</sup> 27% var upptitrerade till simvastatin 80 mg.

<sup>c</sup> Kaplan-Meier estimat vid 7 år.

<sup>d</sup> inkluderar ischemisk stroke eller stroke av obestämd typ.

### ***Prevention av allvarliga vaskulära händelser vid kronisk njursjukdom***

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie 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 m<sup>2</sup>. Det fanns inget lipid-inklusionskriterium. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 108 mg/dl. Efter ett år minskade LDL-C 26 % med enbart simvastatin 20 mg i förhållande till placebo och 38 % med 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 placebo (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 effektmåttanalysen 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 ezetimib 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 3. 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 3

Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i SHARP<sup>a</sup>

Resultat	Ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg (N = 4 650)	Placebo (N = 4 620)	Risikkvot (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
Hjärtöd	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 <sup>b</sup>	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002

<sup>a</sup>Intention to treat-analys av alla SHARP patienter randomiserade till ezetimib kombinerat med simvastatin eller placebo antingen vid studiestart eller vid år 1

<sup>b</sup>Allvarlig aterosklerotisk händelse definierad som sammansättning av icke-fatal hjärtinfarkt, hjärtöd, 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.

### ***Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)***

En dubbelblind randomiserad 12-veckors studie omfattade 50 patienter med en klinisk och/eller genotypisk diagnos av HoFH, som fick atorvastatin eller simvastatin (40 mg) med eller utan samtidig LDL-afäres. 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.

### ***Aortastenosis***

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

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

Jämfört med placebo minskade inte ezetimib/simvastatin 10/40 mg signifikant risken för allvarliga kardiovaskulära händelser. Det primära effektmåttet inträffade hos 333 patienter (35,3 %) i ezetimib/simvastatin gruppen och 355 patienter (38,2 %) i placebo gruppen (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 placebogrupper (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 placebogrupper ( $n = 187$ ) (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 placebogrupper) 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.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### ***Absorption***

Ezetimib absorberas snabbt efter oralt intag och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) nås i medeltal inom 1 till 2 timmar för ezetimibglukuronid och 4 till 12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten av ezetimib kan inte fastställas eftersom substansen är praktiskt taget olöslig i vattenbaserade medier lämpliga för injicering.

Samtidigt intag av föda (måltider med hög eller ingen fetthalt) påverkade inte den orala biotillgängligheten av ezetimib när läkemedlet gavs som 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 ezetimibglukuronid 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***

#### ***Pediatrik population***

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

#### ***Äldre***

Plasmakoncentrationerna för total ezetimib är ca 2 gånger högre bland äldre ( $\geq 65$  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 (se avsnitt 4.4).

### Nedsatt njurfunktion

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (n = 8, medelvärde för kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier gällande kronisk toxicitet av ezetimib påvisade inga målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlades i fyra veckor med ezetimib ( $\geq 0,03$  mg/kg/dag) ökade kolesterolkoncentrationen i galla med en faktor på 2,5 till 3,5. I en ettårsstudie på hundar med doser upp till 300 mg/kg/dag observerades dock ingen ökad förekomst av kolelitiasis eller andra hepatobiliära effekter. Betydelsen av dessa data för människa är okänd. 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. Myopati 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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Natriumlaurilsulfat  
Kroskarmellosnatrium  
Povidon K30  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

24 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Endast burk: Använd inom 200 dagar efter att burken öppnats

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bliester av PVC/Aclar - aluminium  
Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 50, 90, 98 och 100 tabletter

Burkar av HDPE plast med barnskyddande skruvlock av polypropen och värmeförsegling.  
Förpackningsstorlekar: 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34092

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23.9.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.10.2020