

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimib Actavis 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 63 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen tabletti, jonka koko on 8 mm x 4 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”713” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia

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

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

Ezetimib Actavis 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)

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

Homotsygoottinen sitosterolemia (kasvisterolemia)

Ezetimib Actavis on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi homotsygoottista familiaalista sitosterolemiaa sairastaville potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaan on noudatettava asianmukaista veren lipidejä vähentävää ruokavaliota, jota on jatkettava myös Ezetimib Actavis -hoidon aikana.

Antoreitti on suun kautta. Suositeltu annos on yksi Ezetimib Actavis 10 mg -tabletti päivässä. Ezetimib Actavis voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Yhdistettäessä Ezetimib Actavis 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 sepelvaltimoi-reyhtymätapahtuma

Sepelvaltimotautia sairastaville potilaille, joilla on aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimoi-reyhtymätapahtuma, voidaan antaa sydän- ja verisuonitapahtumien vähentämiseksi edelleen 10 mg Ezetimib Actavis -valmistetta yhdessä statiinin kanssa, jonka kardiovaskulaarinen hyöty on osoitettu.

Yhteiskäyttö sappihappoa sitovien aineiden kanssa

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

Ikääntyneet

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

Pediatriset potilaat

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa.

6 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret: Etsetimibin 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 Ezetimib Actavis -valmistetta annetaan yhdessä statiinin kanssa, statiinin lapsipotilaita koskevat annostusohjeet on tarkistettava.

Alle 6-vuotiaat lapset: Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin asteikolla 5–6).

Ezetimib Actavis -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (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 munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kun Ezetimib Actavis -valmistetta käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Ezetimib Actavis -valmisteen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

Ezetimib Actavis -valmisteen 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 Ezetimib Actavis -valmistetta 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: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)

-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu 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).

Kliinisessä vertailututkimuksessa, 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), 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 rabdomyolyytitapauksia. Useimmat potilaat, joille kehittyi rabdomyolyyssi, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibia. Rabdomyolyyssia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibia on käytetty yksinään tai kun etsetimibia on annettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän lisääntynyt rabdomyolyyisin riski. Jos lihasoireiden 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 Ezetimib Actavis -hoidon aloittaville 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 sairastettu 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 lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin kreatiini-kinaasipitoisuus (CK), joka oli ≥ 10 kertaa ULN, tai kaksi peräkkäistä CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa, mutta < 10 kertaa, ULN. Rabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,1 % ja simvastatiinia saaneilla 0,2 %, kun rabdomyolyyssi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli

≥ 10 kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 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/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8.).

Maksan vajaatoiminta

Ezetimib Actavis -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneiden etsetimibipitoisuuksien 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 etsetimibihoidon vaikutuksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Ezetimib Actavis -valmistetta 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 etsetimibihoidon vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen ei kuitenkaan ole tutkittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

Ezetimib Actavis -valmisteen 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 Ezetimib Actavis -hoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

Fibraatit

Ezetimib Actavis -valmisteen tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole varmistettu.

Jos Ezetimib Actavis -valmistetta ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillä kolesoliaasia, sappirakko on aiheellista tutkia, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Siklosporiini

Ezetimib Actavis -hoidon aloittamisessa siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää Ezetimib Actavis -valmistetta ja siklosporiinia, siklosporiinipitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.5).

Antikoagulantit

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

Apuaineet

Laktoosi

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 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-asetyyylitransferaasin välityksellä.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetikkaan yhteiskäytön aikana. Samaan aikaan etsetimibin kanssa annettu simetiidiini 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 Ezetimib Actavis -valmisteen lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Fibraatit

Lääkäreiden pitää ottaa huomioon mahdollinen kolelitiaasin ja sappirakkosairauden riski fenofibraattia ja Ezetimib Actavis -valmistetta saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos Ezetimib Actavis -valmistetta 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).

Ezetimib Actavis -valmisteen antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen ja aiheuttaa siten sappikiviä. Eläinkokeissa etsetimibi suurensi joskus sapen kolesterolipitoisuutta sappirakossa, mutta näin ei tapahtunut kaikilla koe-eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Ezetimib Actavis -valmisteen 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 annettun 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 annettun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistukseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta. Ezetimib Actavis -hoidon aloittamisessa siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää Ezetimib Actavis -valmistetta 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 fluindionihoitoon oli lisätty etsetimibi. Jos varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Ezetimib Actavis, INR-arvoa pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ezetimib Actavis -valmisteen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvedoon.

Raskaus

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

Imetys

Ezetimib Actavis -valmistetta 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 koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 lumehoidon aikana.

Etsetimibi yksinään tai yhdessä statiinin kanssa:

Ezetimibiä 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 ezetimibivalmistetta 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 ezetimibivalmistetta on käytetty yksinään tai yhdessä statiinin kanssa. Ezetimibin kliinisissä tutkimuksissa (annettuna yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) havaitut haittavaikutukset tai Ezetimibin 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 arviointiin).

Taulukko 1
Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Yleisyys	
Veri ja imukudos	
Tuntematon	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	yliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksi ja angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	
Tuntematon	depressio
Hermosto	
Yleinen	päänsärky
Melko harvinainen	parestesia

Tuntematon	heitehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen	kuumat aallot, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	yskä
Tuntematon	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	vatsakipu, ripuli, ilmavaivat
Melko harvinainen	dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi, suun kuivuminen, gastriitti
Tuntematon	pankreatiitti, ummetus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Tuntematon	erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	myalgia
Melko harvinainen	nivelsärky, lihaskouristukset, niskasärky, selkäsärky, lihasheikkous, raajasärky
Tuntematon	myopatia/rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	väsymys
Melko harvinainen	rintakipu, kipu, voimattomuus, perifeerinen edeema
Tutkimukset	
Yleinen	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo
Melko harvinainen	Melko harvinainen kohonnut veren kreatiiniakinaasi, kohonnut gamma-glutamyyli-transferaasiarvo, maksan toimintakokeiden muutokset

Etsetimibi yhdessä fenofibraatin kanssa
Ruoansulatuselimistö: 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 pediatrisia (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 kreatiini-naasipitoisuuksia ($\geq 10x$ 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 kreatiini-naasipitoisuuksien ($\geq 10x$ 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 sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma

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 ≥ 10 kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN. Rabdomyolysin 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 ≥ 10 kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 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 9 000 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 haittapahtumat ja mistä tahansa haittapahtumasta johtuneet hoidon keskeyttämiset. Haittapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet olivat verrannolliset (etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 10,4 % ja lumeryhmässä 9,8 %). Myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiinihoitoa 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 haittapahtumissa, 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 Ezetimib Actavis -valmisteen 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 kreatiinkinaasipitoisuuksia (CK), jotka olivat > 10x viitearvojen ylärajan 4 potilaalla 1 674: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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 5000 mg/kg ja koirille 3000 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: lipidejä muuntavat lääkeaineet, 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 molekyylitasolla on sterolien kuljettaja, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytosterolien 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 ¹⁴C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyliestradiolin 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 lumevalmistetuun 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

merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta ja lisäsi HDL-kolesterolipitoisuutta lumevalmisteeseen verrattuna. Statiinihoitoon lisätty etsetimibi pienensi C-reaktiivisen proteiinin mediaania 10 % ja lumevalmiste 0 % lähtöarvoon verrattuna.

Kahdessa satunnaistetussa 12 viikkoa kestäneessä lumevalmisteeseen verrattuna, 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 %) lumevalmisteeseen verrattuna. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuteen plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut trombotiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidipitoisuutta pienentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterosygoottista perinnöllistä 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 yhdistelmähoidon vaikutusta kaulavaltimon seinämäpaksuuteen (intima-media thickness, IMT) pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Tämän korvikemuuttujan vaikutusta sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole toistaiseksi osoitettu.

Ensisijainen päätemuuttuja oli kaulavaltimon kaikkien kuuden segmentin seinämäpaksuuksien keskiarvon muutos eikä siinä havaittu merkittävää 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) heterosygoottista perinnöllistä tai ei-perinnöllistä hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavaa 6–10-vuotiaista (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 merkittävästi 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 heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavia 10–17-vuotiaita (keski-ikä 14,2 vuotta) potilaita, joista 142 oli poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksella) ja 106 tyttöä, 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 merkittävästi 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 merkittävästi 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 annettua etsetimibihoitoa 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 epästabiliin angina pectoriksen) vuoksi sairaalahoitoon joutumisesta. Potilaiden tullessa sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi heidän LDL-kolesterolipitoisuutensa oli $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl), jos he eivät käyttäneet lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä, tai $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 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 epästabiliiksi 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 yhdistelmäpätemuuttujan 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.

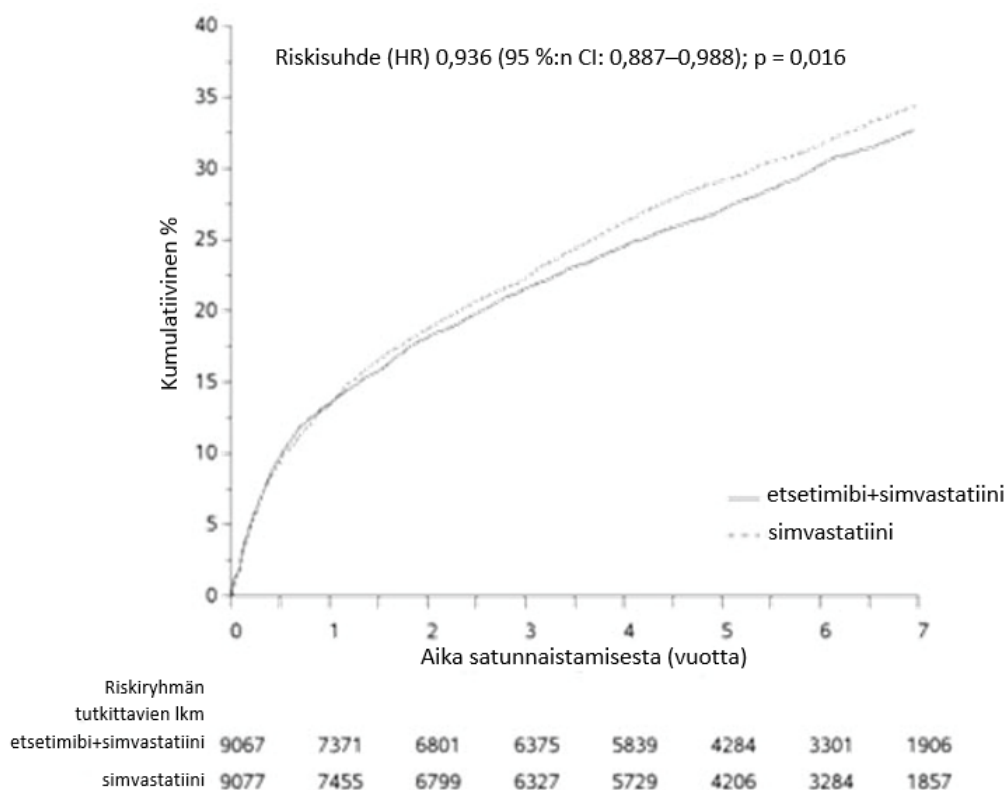
Kokonaiskuolleisuus säilyi tässä korkean riskin ryhmässä muuttumattomana (ks. taulukko 2).

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 yhdistelmäpääte muuttujaan, 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 ^a (n = 9 067)		Simvastatiini 40 mg ^b (n = 9 077)		Riskisuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Ensisijainen tehon yhdistelmäpääte muuttuja						
(kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Toissijaiset tehon yhdistelmäpääte muuttujat						
Sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kiireellinen	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016

sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen						
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 epästabiili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatio, kuolemaan johtamaton aivohalvaus	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Ensisijaisen yhdistelmäpääte muuttujan osatekijät ja valikoidut tehon pääte muuttujat (mainittujen tapahtumien ensimmäiset ilmenemiset milloin tahansa)						
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 epästabiili 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 ^d	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

^a 6 %:lla potilaista annos suurennettiin etsetimibiini+simvastatiiniin 10/80 mg.

^b 27 %:lla potilaista annos suurennettiin simvastatiiniin 80 mg.

^c Kaplan–Meier-estimaatti 7 vuoden kohdalla.

^d 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, kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus, jossa oli mukana 9 438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli tutkimuksen alkaessa dialyysihoidossa. Kiinteäänoksisen 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 m² potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa. Lipidipitoisuus 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 hoitoaikaeseen perustuva (*intention-to-treat*) analyysi ”merkittävistä verisuonitautitapahtumista” (*major vascular events*, MVE, joita olivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti tai sydänkuolema, aivohalvaus tai mikä tahansa revaskularisaatiomenpide) 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 merkittävästi (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 merkittävästi aivohalvauksen ja revaskularisaatioiden riskiä, ja kuolemaan johtamattomien sydäninfarktien ja sydänkuolemien määrässä todettiin numeerisia eroja etsetimibi-simvastatiiniyhdistelmän hyväksi, mutta erot eivät olleet merkitseviä.

Taulukko 3

Merkittävät verisuonitautitapahtumat hoitoryhmittäin kaikilla SHARP-tutkimuksessa satunnaistetuilla potilailla^a

Tapahtuma	10 mg etsetimibia yhdistelmänä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa (n = 4 650)	Lume (n = 4 620)	Riskisuhte (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)	0,40
Mikä tahansa revaskularisaatio	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68–0,93)	0,004

Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002
--	--------------	--------------	------------------	-------

^a Hoitoaikaeseen perustuva (*intention-to-treat*) analyysi kaikista SHARP-potilaista, jotka satunnaistettiin etsetimibi–simvastatiini- tai lumeryhmään joko lähtötilanteessa tai 1 vuoden kuluttua.

^b Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (*major atherosclerotic events*, MAE) määriteltiin yhdistelmäpääteemuuttujaksi, 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. Etsetimibi yhdessä atorvastatiinin (40 tai 80 mg) tai simvastatiinin (40 tai 80 mg) kanssa pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta merkittävästi (15 %) verrattuna monoterapiana annetun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:aan.

Homotsygoottinen sitosterolemia (kasvisterolemia)

8 viikon plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 37 homotsygoottista sitosterolemiata sairastavaa potilasta sai satunnaistetusti joko etsetimibia 10 mg (n = 30) tai plaseboa (n = 7). Jotkut potilaat saivat muita hoitoja (esimerkiksi statiineja, resiinejä). Etsetimibi laski merkittävästi kahden tärkeän kasvisterolin pitoisuutta lähtöarvoihin verrattuna, sitosterolin pitoisuutta 21 % ja kampesterolin 17 pitoisuutta 24 %. Sitosterolin alentamisen vaikutuksia sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen tässä ryhmässä ei tunneta.

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 verisuonitaudin riskin pienentämiseksi. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1 lumevalmistetta tai etsetimibin (10 mg/vrk) ja simvastatiinin (40 mg/vrk) yhdistelmähoitoa saavaan ryhmään.

Ensisijainen pääteemuuttuja 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 pääteemuuttujia olivat yhdistelmät ensisijaisen pääteemuuttujan tapahtumaluokkien alaryhmistä.

Etsetimibi-simvastatiinihoito (10/40 mg) ei pienentänyt merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi lumevalmisteseen verrattuna. Ensisijainen lopputulosmuuttuja esiintyi 333 potilaalla (35,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 355 potilaalla (38,2 %) lumeryhmässä (riskisuhte 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 (riskisuhte 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 injektioneesteisiin.

Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin hyötyosuuteen käytettäessä 10 mg:n etsetimibitabletteja. Etsetimibi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään 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. Ulosteeseen 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-, HeFH- ja sitosterolemiapotilaat.

Ikääntyneet

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden (≥ 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. Kohtalaista 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 kohtalaista 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; kreatiinipuhdistuman keskiarvo ≤ 30 ml/min/1,73 m²), 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 sapen 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 statiinien 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 yhdistelmähoitoon 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 500–2 000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo).

In vivo- ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa annettuna ei havaittu geenitoksisia 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 1000 mg/kg/vrk. Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tiineillä kaniineilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhteen sulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä). Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti
Hypromelloosi (3 mPa.s.)
Krospovidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaukset:

- OPA/Alu/PVC/Alu-läpipainopakkaus
- Kirkas PVC/Aclar/paperi/Alu-läpipainopakkaus (auki vedettävä)
- HDPE purkki, jossa on polypropyleeni/HDPE lapsiturvallinen korkki tai valkoinen polypropyleenistä valmistettu korkki (ei lapsiturvallinen).

Läpipainopakkaukset: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 tai 100 tablettia.

Purkkipakkaus: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður
Íslanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

33670

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. helmikuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. lokakuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ezetimib Actavis 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg ezetimib.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 63 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till benvita, kapselformade tabletter, 8 mm x 4 mm i storlek, präglade med "713" på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär hyperkolesterolemi

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

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

Prevention av kardiovaskulära händelser

Ezetimib Actavis är indicerat för att minska risken för kardiovaskulära händelser (se avsnitt 5.1)

hos patienter med kranskärslsjukdom som har akut koronarsyndrom (AKS) i sjukdomshistorien. Ezetimib Actavis kan läggas till redan insatt statinbehandling eller sättas in samtidigt som statinbehandling påbörjas.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

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

Homozygot sitosterolemi (fytoosterolemi)

Ezetimib Actavis är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med homozygot familjär sitosterolemi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

När Ezetimib Actavis läggs till en statin, bör antingen den angivna vanliga startdosen av den aktuella statinen eller den redan inställda 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 akut koronarsyndrom i sjukdomshistorien, kan Ezetimib Actavis 10 mg ges tillsammans med statiner för vilka positiv kardiovaskulär effekt är visad.

Kombinationsbehandling med gallsyrabindare

Dosering av Ezetimib Actavis bör ske antingen ≥ 2 timmar innan eller ≥ 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 ≥ 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 Actavis 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 Actavis rekommenderas inte till patienter med måttligt (Child-Pugh skala 7 till 9) eller kraftigt (Child-Pugh skala > 9) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 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 Actavis ges tillsammans med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

Ezetimib Actavis givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning.

Ezetimib Actavis 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 Actavis ges tillsammans 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 (≥ 3 gånger den övre normalgränsen (ULN)) observerats. När Ezetimib Actavis ges tillsammans med en statin bör leverfunktionstester utföras när behandlingen påbörjas samt utöver detta 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 kranskärslsjukdom 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 ($\geq 3 \times$ 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 ($>3 \times$ 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 behandlades med en statin och ezetimib samtidigt. Rabdomyolys har emellertid 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 Actavis 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 kranskärslsjukdom 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 $\geq 10 \times$ ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och $<10 \times$ 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 $\geq 10 \times$ ULN med tecken på njurskada, $\geq 5 \times$ ULN och $<10 \times$ ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK $\geq 10 000$ 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 Actavis till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ezetimib Actavis 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 Actavis 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 menarche.

I denna begränsade kontrollerade studie sågs i allmänhet inga mätbara effekter på tillväxt och sexuell mognad hos unga pojkar eller flickor, 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 fastställt.

Om kolelitiasis misstänks hos en patient som behandlas med Ezetimib Actavis och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandling utsättas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Ciklosporin

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

Antikoagulantia

Om Ezetimib Actavis 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

Laktos

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

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 cytokrom 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 ytterligare sänkningen av LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) genom tillägg av Ezetimib Actavis till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Fibrater

Hos patienter som behandlas med fenofibrat och Ezetimib Actavis 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 Actavis och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandling 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 kolesterolutsköningen 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 Actavis 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 ezetimib 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 samtida 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 iakttas när Ezetimib Actavis sätts in hos patienter som står på ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationen ska följas hos patienter som får Ezetimib Actavis 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 Actavis ges under pågående behandling med 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 Actavis givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.3). Se produktresumén för den aktuella statinen.

Graviditet

Ezetimib Actavis 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 Actavis bör inte användas vid 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 avseende effekten av ezetimib på fertilitet hos människa. Ezetimib hade ingen effekt på han- och honråttors fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel har rapporterats.

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar (kliniska studier samt erfarenhet efter marknadsintroduktion)

I kliniska studier under upp till 112 veckor administrerades 10 mg ezetimib dagligen ensamt till 2 396 patienter, eller tillsammans med en statin till 11 308 patienter eller 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 Ezetrol (som monoterapi eller tillsammans med en statin) eller rapporter från användning efter godkännandet av Ezetrol 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
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	trombocytopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	överkänslighet inkluderande hudutslag, urtikaria, anafylaxi och angioödem
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	minskad aptit
Psykiska störningar	
Ingen känd frekvens	depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	parestesi
Ingen känd frekvens	yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga	blodvallning, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	hosta
Ingen känd frekvens	dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga	buksmärta, diarré, flatulens
Mindre vanliga	dyspepsi, gastroesofagal reflux, illamående, muntorrhet, gastrit
Ingen känd frekvens	pankreatit, förstoppning
Lever och gallvägar	

Organsystem	Biverkning
Frekvens	
Ingen känd frekvens	hepatit, kolelitis, kolecystit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	klåda, utslag, urtikaria
Ingen känd frekvens	erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	myalgi
Mindre vanliga	artragi, muskelkramper, nacksmärta, ryggvärk, muskelsvaghet, smärta i extremiteter
Ingen känd frekvens	myopati/rabdomyolys (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	trötthet
Mindre vanliga	bröstsmärta, smärta, asteni, perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT
Mindre vanliga	förhöjt CPK, förhöjda värden av γ -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 tillsammans 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 (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva

tester) hos 1,1% (1 patient) i gruppen med ezetimib jämfört med 0% i placebogruppen. Man såg inga förhöjda värden av CPK (≥ 10 gånger ULN). Inga fall av myopati rapporterades.

I en separat studie på ungdomar (i åldern 10 till 17 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n=248) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) hos 3% (4 patienter) i gruppen med ezetimib givet tillsammans med simvastatin jämfört med 2% (2 patienter) i gruppen med simvastatin i monoterapi. För förhöjda värden av CPK ≥ 10 gånger ULN var motsvarande siffror 2% (2 patienter) respektive 0%. Inga fall av myopati rapporterades. Dessa studier var inte anpassade för jämförelse av sällsynta biverkningar.

Patienter med kranskärlssjukdom och med AKS i sjukdomshistorien

I IMPROVE-IT-studien (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 ≥ 10 x ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och < 10 x ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1% för ezetimib/simvastatin och 0,2% för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK ≥ 10 x ULN med tecken på njurskada, ≥ 5 x ULN och < 10 x ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK ≥ 10 000IU/l utan några tecken på njurskada. Förekomsten av upprepade transaminasstegringar (≥ 3 x ULN) var 2,5% för ezetimib/simvastatin respektive 2,3% för simvastatin. (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 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 den här studien registrerades endast allvarliga biverkningar samt avbrytande av studien på grund av biverkningar. Frekvensen avseende avbrytande av studien var jämförbar (10,4% hos patienter behandlade 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 x 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 den här studien 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

I kontrollerade kliniska studier med monoterapi var förekomsten av kliniskt relevanta förhöjningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT ≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) 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 relevanta kontroller (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 till (se detaljer nedan).

webbplats: 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 5000 mg/kg av ezetimib till råttor och möss samt 3000 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: Medel som påverkar serumlipidnivåerna; 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 tunntarmsslemhinnans 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 ¹⁴C-kolesterol utan effekt på absorptionen av triglycerider, fettsyror, gallsyror, progesteron, etinylestradiol eller de fettlösliga vitaminerna A och D.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade kliniska studier sänkte ezetimib, antingen som monoterapi eller tillsammans med en statin, signifikant nivåerna av total kolesterol (total-C), *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG) och ökade nivåerna av *high-density lipoprotein cholesterol* (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-veckors studier 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 genomsnittsålder på 8,3 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 3,74 och 9,92 mmol/l, till antingen ezetimib 10 mg eller placebo under 12 veckor.

Vid vecka 12 sänkte ezetimib signifikant total-C (-21% jämfört med 0%), LDL-C (-28% jämfört med -1%), Apo-B (-22% jämfört med -1%) och icke-HDL-C (-26% jämfört med 0%) jämfört med placebo. Resultaten för de två behandlingsgrupperna var jämförbara 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-menarcheala flickor i åldern 10 till 17 år (med en genomsnittsålder på 14,2 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 4,1 och 10,4 mmol/l. De fick antingen ezetimib 10 mg givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) eller simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i monoterapi under 6 veckor, därefter ezetimib givet tillsammans med 40 mg simvastatin, eller 40 mg simvastatin i monoterapi under efterföljande 27 veckor. Därefter gavs öppen behandling med ezetimib givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) under efterföljande 20 veckor.

Vecka 6 sänkte ezetimib givet tillsammans med simvastatin (samtliga doser) signifikant total-C (38% jämfört med 26%), LDL-C (49% jämfört med 34%), Apo B (39% jämfört med 27%) och non-HDL-C (47% jämfört med 33%) jämfört med simvastatin (samtliga doser) i monoterapi. Resultaten för de två behandlingsgrupperna var jämförbara för TG och HDL-C (-17% jämfört med -12% respektive +7% jämfört med +6%). Vecka 33 var resultaten överrensstämmande 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 års ålder. 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: Vytarin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie med 18 144 patienter som inkluderades inom 10 dagar efter sjukhusinläggning för akut koronarsyndrom (AKS, antingen akut hjärtinfarkt eller instabil angina). Patienter med LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) vid tidpunkten för AKS utan lipidsänkande behandling, eller ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) med lipidsänkande behandling ingick i studien. Alla patienter randomiserades i ett 1:1-förhållande till att få antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n=9 067) eller simvastatin 40 mg (n=9 077) och medianvärdet på uppföljningsperioden var 6,0 år.

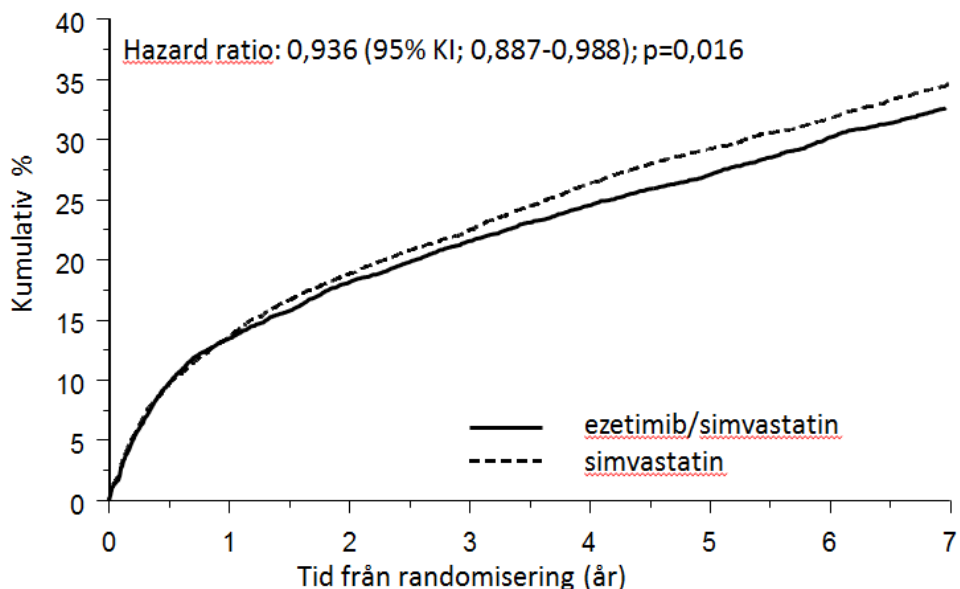
Patienterna hade en medelålder på 63,6 år, 76% var män, 84% var kaukasier och 27% var diabetiker. Det genomsnittliga LDL-C-värdet vid tidpunkten för den händelsen som kvalificerade patienter för studien var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) för de med lipidsänkande behandling (n=6 390) och 101 mg/dl (2,6 mmol/l) 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 simvastatinmonoterapigruppen. 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

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

Tabell 2
Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i IMPROVE-IT

Resultat	ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n=9 067)		simvastatin 40 mg ^b (n=9 077)		Hazard Ratio (95% KI)	p-värde
	n	K-M% ^c	n	K-M% ^c		
Primärt sammansatt effektmått						
(Kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundärt sammansatt effektmått						
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
Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)						
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
All stroke (fatal och icke-fatal)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Icke-hemorragisk stroke ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemorragisk stroke	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Död oberoende av orsak	1 215	15,36%	1 231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

^b 27% var upptitrerade till simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meier estimat vid 7 år.

^d inkluderar ischemisk stroke eller stroke av obestämd typ.

Prevention av allvarliga vaskulära händelser vid kronisk njursjukdom

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie av 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. Median-uppföljningstiden var 4,9 år. Patienterna hade en medelålder på 62 år, 63% var män, 72% kaukasiska och 23% diabetiker. För de patienter som inte stod på dialys var den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten i genomsnitt 26,5 ml/min/1,73 m². Det fanns inget lipid-inklusionskriterium. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 108 mg/dl. 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. Analysen inkluderade patienter som inte längre tog något studieläkemedel.

Den i studie-protokollet specificerade 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 revaskulariseringsingrepp) endast hos de patienter som initialt randomiserades till ezetimib kombinerat med simvastatin (n=4 193) eller till placebogruppen (n=4 191). Sekundära analyser inkluderade samma komposit-mått analyserad i hela kohorten som randomiserades (vid studies start eller vid år 1) till ezetimib kombinerat med simvastatin (n=4 650) eller placebo (n=4 620) samt analys av delkomponenterna av det sammansatta effektmåttet.

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 ezetimib kombinerat med simvastatingruppen) med en relativ riskminskning på 16% (p=0,001).

Denna studiedesign tillät emellertid inte värdering av monokomponenten ezetimibs egna bidrag till den observerade effekten av kombinationsbehandlingen i form av signifikant minskad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk njursjukdom.

De olika delkomponenterna av det sammansatta effektmåttet, allvarliga kardiovaskulära händelser, för alla randomiserade patienter presenteras i tabell 2. Ezetimib kombinerat med simvastatin minskade signifikant risken för stroke och revaskulariseringar. Det fanns statistiskt icke-signifikanta numeriska skillnader till fördel för ezetimib kombinerat med simvastatin, avseende icke-fatal hjärtinfarkt och hjärtdöd.

Tabell 3

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

Resultat	Ezetrol 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg (N=4 650)	Placebo (N=4 620)	Risikkvot (95% KI)	P-värde
Allvarliga vaskulära händelser	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Icke-fatal hjärtinfarkt	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Hjärtdöd	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Stroke	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Icke-hemorragisk stroke	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorragisk stroke	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Revaskularisering	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Allvarlig aterosklerotisk händelse ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

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

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

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.

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

I en dubbelblind placebokontrollerad 8-veckors studie randomiserades 37 patienter med homozygot sitosterolemi till antingen 10 mg ezetimib (n = 30) eller placebo (n = 7). Vissa patienter fick andra behandlingar (t ex. statiner, resiner). Ezetimib sänkte signifikant nivåerna av de två viktigaste växtsterolerna, sitosterol och kampesterol, med 21% respektive 24% från utgångsvärdet. Effekterna av sitosterolsänkningen på morbiditet och mortalitet i den här populationen är okänd.

Aortastenos

The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis study (SEAS) var en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie med en uppföljning i median på 4,4 år som genomfördes på 1 873 patienter med asymtomatisk aortastenos (AS), dokumenterad med Doppler-uppmätt maximal aorta 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/simvastatingruppen och 355 patienter (38,2%) i placebogrupper (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 i den större SHARP-studien med någon incident cancer (438 i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med 439 i placebogrupper) inte skiljde sig. 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. Endast en mycket låg grad av metabolism via oxidering (en fas I-reaktion) har setts hos alla undersökta arter. Ezetimib återfinns huvudsakligen i oförändrad och glukuroniderad form 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.

Elimination

Efter oral administrering av ¹⁴C-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 ≥ 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, HeFH eller sitosterolemi.

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för total ezetimib cirka 1,7 gånger högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 eller 6), än hos friska individer. I en 14-dagars studie med multipeldosering (10 mg dagligen) till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9), var medelvärdet för AUC för total ezetimib dag 1 och dag 14 ungefär 4 gånger högre än hos friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Då effekterna av ökad exponering för ezetimib är okänd hos patienter med måttligt eller kraftigt (Child-Pugh skala > 9) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Därutöver hade en patient i denna studie (med genomgången njurtransplantation och pågående behandling med flera läkemedel, inklusive ciklosporin) en 12 gånger så hög exponering av total ezetimib.

Kön

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

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. 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 pre- eller postnatal utveckling. 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 embryofetala effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumlaurilsulfat
Hypromellos (3 mPa.s.)
Krospovidon.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar:

- PVC/Alu/oPA/Alu med genomtryckningsbara blister
- Klar PVC/Aclar/paper/Alu med avdragbara blister
- HDPE-burk med polypropen/HDPE med barnskyddande förslutning eller polypropen vita med icke-barnskyddande förslutning.

Blistarförpackningar: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 eller 100 tabletter.

Burkar med 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33670

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16. februari 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 20. oktober 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.1.2022