

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimib Krka 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen viistoreunainen tabletti. Tabletin mitat: 8 x 4 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### *Primaarinen hyperkolesterolemia*

Ezetimib Krka 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 Krka 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 Krka 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.

##### *Homosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)*

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

Suosittelun annos on yksi Ezetimib Krka 10 mg tabletti kerran päivässä. Ezetimib Krka voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Yhdistettäessä Ezetimib Krka statiiniin on joko käytettävä asianomaisen statiinin normaalia aloitusannosta tai jatkettava jo vakiintunutta suurempaa statiiniannosta. Yhdistelmähoitoa käytettäessä on tutustuttava asianomaisen statiinin annostusohjeisiin.

#### Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma

10 mg etsetimibiä voidaan antaa sepelvaltimotautia sairastaville potilaille, joilla on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, sydän- ja verisuonitapahtumien lisävähentämiseen yhdessä statiinin kanssa, jonka kardiovaskulaarinen hyöty on osoitettu.

#### Yhteiskäyttö sappihappoa sitovien aineiden kanssa

Ezetimib Krka tulisi ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovien aineiden ottamista tai vähintään 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 Krkaa 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 Krka -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).

#### Antotapa

Ezetimib Krka otetaan suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kun Ezetimib Krkaa käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenveetoon.

Ezetimib Krkan ja statiinin yhdistelmähoito on kontraindikoitu raskauden ja imetyksen aikana.

Ezetimib Krkan ja statiinin yhdistelmähoito on kontraindikoitu, jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun Ezetimib Krkaa käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

##### *Maksaentsyymit*

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa Ezetimib Krkaa on annettu yhdessä statiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa [ $\geq 3$  x viitearvojen yläraja (ULN)]. Kun Ezetimib Krka-hoitoa 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 sepelvaltimooireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan aikana peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisen ( $\geq 3$  x ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla (ks. kohta 4.8).

Kliinisessä vertailututkimuksessa, jossa yli 9000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ( $> 3$  x viitearvojen yläraja) havaittiin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,7 prosentilla ja lumeryhmässä 0,6 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8).

##### *Lihakset*

Etsetimibin tultua kliiniseen käyttöön on raportoitu joitakin myopatia- ja rabdomyolyyysitapauksia. Useimmat potilaat, jotka saivat rabdomyolyyysin, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibiä. Rabdomyolyyysia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään tai kun etsetimibiä on annettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän rabdomyolyyysivaaraa. Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai se on varmistettu toteamalla kreatiini-kinaasiarvo (CK), joka on  $> 10$  x viitearvojen yläraja (ULN), Ezetimib Krkan, statiinin tai näiden muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien lääkkeiden käyttö on heti lopetettava. Kaikkia Ezetimib Krka -hoidon aloittavia potilaita on informoitava myopatiavaarasta ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkärilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta (ks. kohta 4.8).

IMPROVE-IT-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimooireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan aikana myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  ja  $< 10$  kertaa ULN. Rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyyysi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  kertaa ULN ja  $< 10$  kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  000 IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa yli 9000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran

vuorokaudessa (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620) (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 Krka -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneiden etsetimibipitoisuuksien vaikutuksia näihin potilaisiin ei tunneta (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu simvastatiinin yli 40 mg:n vuorokausiannoksiin yhdistettynä 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

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

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

#### *Fibraatit*

Ezetimib Krkan tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu.

Jos Ezetimib Krkaa ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään koleritiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### *Siklosporiini*

Aloitettaessa Ezetimib Krka-hoito siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää Ezetimib Krkaa ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.5).

#### *Antikoagulantit*

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

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

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei etsetimibi indusoi lääkeaineita metaboloivia sytokromi P450 (CYP) -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 interaktiotutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreenin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokineetiikkaan yhteiskäytön aikana. Yhtä aikaa etsetimibin kanssa annettu simetidiini ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen.

*Antasidit:* Antasidien samanaikainen käyttö hidasti etsetimibin imeytymistä mutta ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen. Hidastuneen imeytymisen ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää.

*Kolestyramiini:* Kolestyramiini laski etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka Ezetimib Krkan lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

*Fibraatit:* Lääkäreiden tulisi ottaa huomioon mahdollinen kolelitiaasin ja sappirakon sairauden vaara fenofibraattia ja Ezetimib Krkaa saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos Ezetimib Krkaa ja fenofibraattia saavilla potilailla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Fenofibraatin tai gemfibrosiilin samanaikainen antaminen nosti jonkin verran etsetimibin kokonaispitoisuuksia (noin 1,5- ja 1,7-kertaiseksi). Etsetimibin antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, ja aiheuttaa siten sappikiviä. Eläinkokeissa etsetimibi nosti joskus sapen kolesterolipitoisuutta sappirakossa, mutta näin ei tapahtunut kaikilla koeeläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenisen vaikutuksen vaaraa ei voida sulkea pois.

*Statiinit:* Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun etsetimibiä annettiin yhdessä atorvastatiinin, simvastatiinin, pravastatiinin, lovastatiinin, fluvastatiinin tai rosuvastatiinin kanssa.

*Siklosporiini:* Kahdeksalle munuaisensiirtopotilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat stabiilia siklosporiiniannosta, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibiä nosti etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) toisessa tutkimuksessa etsetimibiä yksin saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (n = 17) todettuihin pitoisuuksiin verrattuna. 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 etsetimibiä yksin.

Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä henkilöä, 20 mg etsetimibiä vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annetun siklosporiinin (100 mg kerta-annoksena) kanssa nosti siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli 10 %:n lasku – 51 %:n nousu), verrattuna yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta. Aloitettaessa Ezetimib Krka -hoito siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää Ezetimib Krkaa ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.4).

*Antikoagulantit:* Kahdelletoista terveelle aikuiselle miehelle tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkitsevästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu tapauksia INR-arvon

noususta potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoidon oli lisätty etsetimibi. Jos varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoidon lisätään Ezetimib Krka, INR-arvoa tulisi seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

*Pediatriset potilaat:* Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Ezetimib Krkan ja statiinin yhdistelmähoito on kontraindikoitu raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvedon.

##### Raskaus

Ezetimib Krkaa tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Esetimibin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa. Esetimibillä yksinään tehdyt eläinkokeet eivät ole tuoneet esiin suoria eivätkä epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

##### Imetys

Ezetimib Krkaa ei pitäisi käyttää imetyksen aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että etsetimibi erittyi imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine myös äidinmaitoon.

##### Hedelmällisyys

Esetimibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa. Esetimibillä ei ole vaikutusta 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**

Ezetimib Krka -hoidon aikana mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten yleisyydet on arvioitu seuraavasti:

- hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- harvinainen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\,000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibiä annettiin 10 mg/vrk yksinään 2396 potilaalle, yhdessä statiinin kanssa 11 308 potilaalle tai yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaismäärä oli samansuuruinen etsetimibihoidon ja plasebohoidon yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibihoidon ja plasebohoidon aikana.

Esetimibi yksinään tai yhdessä statiinin kanssa:

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin etsetimibiä yksinään saaneilla potilailla (n = 2396), ja niitä esiintyi enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla (n = 1159). Näitä haittavaikutuksia havaittiin myös potilailla, jotka saivat etsetimibiä yhdessä statiinin kanssa (n = 11 308) ja niitä esiintyi enemmän kuin statiinia yksinään saaneilla potilailla (n = 9361). Markkinoillaolon aikana esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin raporteista, joissa etsetimibiä on annettu yksinään tai yhdessä statiinin kanssa.

<b>Etsetimibi yksinään</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
<i>Tutkimukset</i>	Kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo, kohonnut veren kreatiiniinenaasi, kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo, maksan toimintakokeiden muutokset	Melko harvinainen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	yskä	Melko harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	vatsakipu, ripuli, ilmavaivat	Yleinen
	dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	nivelsärky, lihaskouristukset, niskäsärky	Melko harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>	kuumat aallot, hypertensio	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	väsytys	Yleinen
	rintakipu, kipu	Melko harvinainen
<b>Muut haittavaikutukset, kun etsetimibiä on annettu yhdessä statiinin kanssa</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
<i>Tutkimukset</i>	Kohonnut ALAT ja/tai ASAT-arvo	Yleinen
<i>Hermosto</i>	päänsärky	Yleinen
	parestesiat	Melko harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	suun kuivuminen, gastriitti	Melko harvinainen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	lihassärky	Yleinen
	selkäsärky, lihasheikkous, raajasärky	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	voimattomuus, perifeerinen edeema	Melko harvinainen
<b>Markkinoillaolon aikaiset kokemukset (yhdessä statiinin kanssa tai ilman)</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	trombosytopenia	Tuntematon
<i>Hermosto</i>	heitehuimaus, parestesia	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	hengenahdistus	Tuntematon
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	pankreatiitti, ummetus	Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	erythema multiforme	Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	lihassärky, myopatia/rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa</i>	voimattomuus	Tuntematon

<i>todettavat haitat</i>		
<i>Immuunijärjestelmä</i>	yliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksi ja angioedeema	Tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus	Tuntematon
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	depressio	Tuntematon

#### Etsetimibi yhdessä fenofibraatin kanssa

Ruoansulatuselimistö: vatsakipu (yleinen)

Kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa 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 etsetimibiä ja fenofibraattia 12 viikkoa ja 230 potilasta vuoden (mukaan lukien 109 potilasta, jotka saivat pelkkää etsetimibiä ensimmäiset 12 viikkoa). Tutkimusta ei ollut suunniteltu vertaamaan tutkimusryhmiä harvinaisten tapahtumien suhteen. Kliinisesti tärkeiden seerumin transaminaasien nousujen ( $> 3 \times$  viitearvojen yläraja peräkkäisissä mittauksissa) esiintymistiheys (95 %:n luottamusväli) oli fenofibraattia monoterapiana saaneiden hoitoryhmässä 4,5 % (1,9; 8,8) ja etsetimibiä yhdessä fenofibraatin kanssa saaneiden hoitoryhmässä 2,7 % (1,2; 5,4) hoitoaltistuksen perusteella mukautettuna. Kolekystektomian vastaavat esiintymistiheydet olivat 0,6 % (0,0; 3,1) ja 1,7 % (0,6; 4,0) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

Tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria (6–10-vuotiaita) potilaita ( $n = 138$ ), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3 \times$  viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 prosentilla (1 potilaalla) etsetimibiä saaneista ja 0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiini-kinaasiarvoja ( $\geq 10 \times$  ULN) ei ollut. 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 ( $\geq 3 \times$  viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 prosentilla (4 potilaalla) etsetimibiä/simvastatiinia saaneista ja 2 prosentilla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiini-kinaasiarvojen ( $\geq 10 \times$  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 etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg saanutta potilasta ( $n = 9067$ , joista 6 %:lla annos suurennettiin 10/80 mg:aan etsetimibiä ja simvastatiinia) tai simvastatiinia 40 mg saanutta potilasta ( $n = 9077$ , joista 27 %:lla annos suurennettiin 80 mg:aan simvastatiinia), turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan aikana. Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti 10,6 % potilaista, jotka saivat etsetimibiä ja simvastatiinia, ja 10,1 % potilaista, jotka saivat simvastatiinia. Myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  ja  $< 10$  kertaa ULN. Rabdomyolyysin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyysi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-



arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  kertaa ULN ja  $< 10$  kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli  $\geq 10\ 000$  IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta. Peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten ( $\geq 3 \times$  ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla (ks. kohta 4.4). Sappirakkoon liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,1 %:lla etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 3,5 %:lla simvastatiinia saaneilla potilailla. Kolekystektomiasta johtuneiden sairaalahoitajaksojen ilmaantuvuus oli 1,5 % kummassakin hoitoryhmässä. Syöpä (määriteltiin miksi tahansa uudeksi pahanlaatuisuudeksi) todettiin tutkimuksen aikana 9,4 %:lla etsetimibiä ja simvastatiinia saaneista potilaista ja 9,5 %:lla simvastatiinia saaneista potilaista.

#### Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat

SHARP-tutkimuksessa (the Study of Heart and Renal Protection) (ks. kohta 5.1), jossa yli 9000 potilaalle annettiin joko kiinteänä annosyhdistelmänä 10 mg etsetimibiä ja 20 mg simvastatiinia kerran vuorokaudessa (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620), turvallisuusprofiilit olivat vertailukelpoiset keskimäärin 4,9 vuotta (mediaani) kestäneen seurannan aikana. Tässä tutkimuksessa rekisteröitiin vain vakavat haittatapahtumat ja mistä tahansa haittatapahtumasta johtuneet hoidon keskeyttämiset. Haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet olivat vertailukelpoiset (10,4 % etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 9,8 % lumeryhmässä). Myopatian/rabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiinihoitoa saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä 0,1 %. Transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ( $> 3 \times$  viitearvojen yläraja) havaittiin 0,7 prosentilla etsetimibi-simvastatiiniryhmän ja 0,6 prosentilla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.4). Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä etukäteen määritellyissä haittatapahtumissa, joita olivat syöpä (9,4 % Etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 9,5 % lumeryhmässä), maksatulehdus, kolekystektomia tai sappikivien komplikaatiot tai haimatulehdus.

#### Laboratorioarvot

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasiarvojen nousua (ALAT ja/tai ASAT  $\geq 3 \times$  viitearvojen yläraja, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi samassa määrin etsetimibin (0,5 %) ja plasebon (0,3 %) yhteydessä. Yhdistelmähoitotutkimuksissa näitä esiintyi 1,3 %:lla etsetimibin ja statiinin yhdistelmää ja 0,4 %:lla pelkkää statiinia saaneista potilaista. Nämä muutokset olivat yleensä oireettomia eikä niihin liittynyt kolestaasia, ja arvot palautuivat lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa. (Ks. kohta 4.4.)

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin kreatiini-kinaasiarvoja (CK), jotka olivat  $> 10 \times$  viitearvojen yläraja 4 potilaalla 1674:stä (0,2 %), jotka saivat etsetimibiä yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat plaseboa, 1 potilaalla 917:sta (0,1 %), jotka saivat etsetimibiä ja statiinia yhdessä ja 4 potilaalla 929:stä (0,4 %), jotka saivat statiinia yksinään. Etsetimibiin ei liittynyt enempää myopatiaa tai rabdomyolyyssia kuin asianmukaisiin vertailuhoitoin (plasebo 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle koehenkilölle 50 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan tai 18:lle primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle 40 mg/vrk enintään 56 vuorokauden ajan. Eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia, kun etsetimibiä annettiin oraalisisina kerta-annoksina rotille ja hiirille 5000 mg/kg ja koirille 3000 mg/kg. Etsetimibin yliannostustapauksia on raportoitu muutamia, ja useimpiin niistä ei ole liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Yliannostustapauksissa 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 fytoosterolien imeytymisestä suolistossa.

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää siten suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan; statiinit vähentävät kolesterolin synteesiä maksassa ja yhdessä nämä erilliset mekanismit täydentävät toistensa kolesterolia alentavaa vaikutusta. Kaksi viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 18 hyperkolesterolemiapotilasta, etsetimibi vähensi kolesterolin imeytymistä suolistosta 54 % plaseboon 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, etinyyliestradiolin tai rasvalukoisten 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 sairastettu 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-, apo-B- ja triglyseridipitoisuutta ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta.

#### *Primaarinen hyperkolesterolemia*

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

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

Kahdessa satunnaistetussa 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1719 primaarista hyperkolesterolemiata sairastavaa potilasta, 10 mg etsetimibiä vähensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli- (13 %), LDL-kolesteroli- (19 %), apoB- (14 %) ja triglyseridipitoisuutta (8 %) ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta (3 %) plaseboon verrattuna. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuteen plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut tromboplastiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidejä vähentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastaville 720 potilaalle annettiin satunnaistetusti joko yhdistelmähoitona etsetimibiä 10 mg ja simvastatiinia 80 mg (n = 357) tai simvastatiinia 80 mg 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 verisuonisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole toistaiseksi osoitettu.

Ensisijainen päätemuuttuja oli kaulavaltimon kaikkien kuuden segmentin seinämäpaksuuksien keskiarvon muutos, eikä siinä havaittu merkitsevää eroa (p = 0,29) kahden hoitoryhmän välillä kaikukuvauksella (B-moodi) mitattuna. Kaulavaltimon seinämäpaksuus suureni etsetimibiä 10 mg ja simvastatiinia 80 mg saaneessa ryhmässä 0,0111 mm ja pelkkää simvastatiinia 80 mg saaneessa ryhmässä 0,0058 mm kaksi vuotta kestäneen tutkimusjakson aikana (kaulavaltimon seinämäpaksuuden keskiarvo oli lähtötilanteessa 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 merkitsevästi enemmän kuin simvastatiini (80 mg) yksinään. HDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen nousu oli molemmissa hoitoryhmissä samansuuruinen. Yhdessä simvastatiinin (80 mg) kanssa annetun etsetimibin (10 mg) raportoidut haittavaikutukset vastasivat etsetimibin tunnettua turvallisuusprofiilia.

#### *Pediatriset potilaat*

Kontrolloituun kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 138 (59 poikaa ja 79 tyttöä) heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiata (HeFH) sairastavaa 6–10-vuotiasta (keski-ikä 8,3 vuotta) potilasta. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa 3,74–9,92 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko etsetimibiä 10 mg tai lumelääkettä 12 viikon ajan.

Viikolla 12 etsetimibi oli laskenut merkitsevästi seuraavia arvoja pelkkään lumelääkkeeseen verrattuna: kokonaiskolesteroli (-21 % vs. 0 %), LDL-kolesteroli (-28 % vs. -1 %), apoB (-22 % vs. -1 %) ja non-

HDL-kolesteroli ( 26 % vs. 0 %). Näiden kahden hoitoryhmän triglyseridi- ja HDL-kolesteroliarvojen tulokset olivat samankaltaiset (triglyseridi -6 % ja +8 % ja HDL-kolesteroli +2 % ja +1 %).

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

Viikolla 6 etsetimibin ja simvastatiinin (kaikki annokset) yhdistelmähoito oli laskenut merkitsevästi seuraavia arvoja pelkkään simvastatiiniin (kaikki annokset) verrattuna: kokonaiskolesteroli (etsetimibi+simvastatiini 38 %, simvastatiini 26 %), LDL-kolesteroli (49 %, 34 %), apoB (39 %, 27 %) ja non-HDL-kolesteroli (47 %, 33 %). Näiden kahden hoitoryhmän tulokset olivat samanlaiset triglyseridi- ja HDL-kolesteroliarvojen 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 tavoitearvon (< 2,8 mmol/l (110 mg/dl)) saavutti merkitsevästi suurempi osa etsetimibin ja simvastatiinin 40 mg yhdistelmähoitoa saaneista (62 %) kuin pelkkää simvastatiinia 40 mg 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 lasten ja nuorten hoidossa. Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa.

Alle 17-vuotiaille potilaille annetun etsetimibihoiton 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, aktiivikontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 18 144 potilasta, jotka otettiin mukaan tutkimukseen 10 päivän kuluessa sairaalaan otosta äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (joko äkillisen sydäninfarktin tai epästabiiin angina pectoriksen) vuoksi. Potilaiden LDL-kolesteroli oli  $\leq 3,2$  mmol/l ( $\leq 125$  mg/dl) heidän tullessaan sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi, jos he eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä, tai  $\leq 2,6$  mmol/l ( $\leq 100$  mg/dl), jos he käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä. Kaikki potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg (n = 9077), 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-kolesteroliarvo tutkimuksen mukaanottokriteerin täyttymishetkellä oli 2,1 mmol/l (80 mg/dl) potilailla, jotka käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 6390), ja 2,6 mmol/l (101 mg/dl) potilailla, jotka eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 11 594). 34 % potilaista sai statiinihoitoa ennen sairaalaan ottoa tutkimuksen mukaanottokriteerinä olleen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi. Yhden vuoden kohdalla hoitoa jatkaneiden potilaiden keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo oli 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä. Yleensä rasva-arvot saatiin potilailta, jotka jatkoivat tutkimushoitoa.

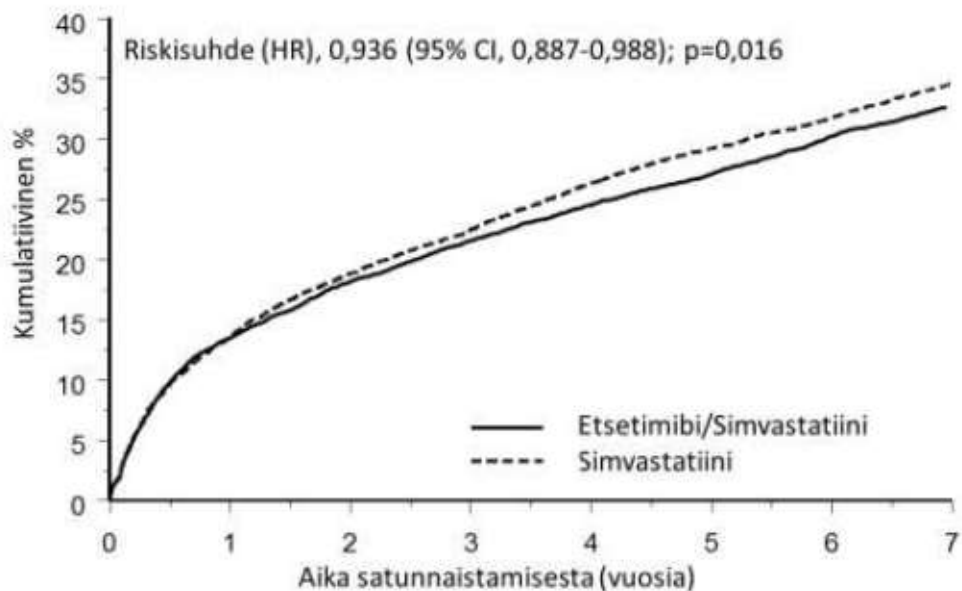
Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistelmä, joka muodostui kardiovaskulaarikuolemasta, merkittävästä sepelvaltimotapahtumasta (määriteltiin kuolemaan johtamattomaksi sydäninfarktiksi, dokumentoiduksi

sairaalahoitoa vaativaksi epästabiiliksi angina pectorikseksi tai miksi tahansa sepelvaltimon revaskularisaatiotoimenpiteeksi, joka tehdään vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen) ja kuolemaan johtamattomasta aivohalvauksesta. Tutkimus osoitti, että etsetimibihoito simvastatiinin lisänä tuotti lisähyötyä ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan eli kardiovaskulaarikuoleman, merkittävän sepelvaltimotapahtuman ja kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen vähentämisen suhteen verrattuna pelkkään simvastatiiniin (riskin suhteellinen vähenemä 6,4 %,  $p = 0,016$ ). Ensisijainen päätetapahtuma todettiin 2572:lla 9067 potilaasta (7 vuoden Kaplan-Meier-luku [KM] 32,72 %) etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 2742:lla 9077 potilaasta (7 vuoden KM-luku oli 34,67 %) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä (ks. kuva 1 ja taulukko 1). Tämän lisähyödyn odotetaan olevan samanlainen, kun etsetimibiä annetaan samanaikaisesti muiden statiinien kanssa, joiden on osoitettu tehokkaasti pienentävän sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä. Kokonaiskuolleisuus säilyi muuttumattomana tässä korkean riskin ryhmässä (ks. taulukko 1).

Kokonaishyöty oli nähtävissä aivohalvausten suhteen; kuitenkin todettiin pieni ei-merkittävä hemorragisten aivohalvausten määrän suureneminen etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 1). Hemorragisen aivohalvauksen riskiä ei ole arvioitu pitkällä aikavälillä, kun etsetimibiä annetaan yhtäaikaan tehokkaamman statiinin kanssa.

Etsetimibi/simvastatiini-yhdistelmähoidon vaikutus oli yleensä yhdenmukainen kokonaistulosten kanssa useissa alaryhmissä, jotka perustuivat mm. sukupuoleen, ikään, rotuun, aiemmin todettuun diabetekseen, lähtötilanteen rasva-arvoihin, aiempaan statiinihoitoon, aiemmin sairastettuun aivohalvaukseen ja hypertensioon.

Kuva 1: Etsetimibin/simvastatiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttuajaan, joka oli kardiovaskulaarikuolema, merkittävä sepelvaltimotapahtuma tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus



Tutkittavat henkilöt	0	1	2	3	4	5	6	7
Etsetimibi/Simvastatiini	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatiini	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Taulukko 1

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

Tulos	Etsetimibi/simvastatiini	Simvastatiini	Riskisuhde	p-
-------	--------------------------	---------------	------------	----

	<b>i 10/40 mg<sup>a</sup></b>		<b>40 mg<sup>b</sup></b>		<b>e (HR)</b> <b>(95 % CI)</b>	<b>arvo</b>
	<b>(N=9067)</b>		<b>(N=9077)</b>			
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Ensisijainen tehon yhdistelmäpääte muuttuja</b>						
(kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Toissijaiset tehon yhdistelmäpääte muuttujat</b>						
kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolema (kaikki syyt)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatio, kuolemaan johtamaton aivohalvaus	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
<b>Ensisijaisen yhdistelmäpääte muuttujan osatekijät ja valikoidut tehon pääte muuttujat (mainittujen tapahtumien ensimmäiset ilmenemiset milloin tahansa)</b>						
Kardiovaskulaarikuolema	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma:						
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1690	21,84 %	1793	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 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Kaikki aivohalvaukset	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857	0,052

(kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)					(0,734, 1,001)	
Ei-hemorraginen aivohalvaus <sup>d</sup>	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorraginen aivohalvaus	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Kuolema mistä tahansa syystä	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

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

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

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

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

*Kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden merkittävien verisuonitautitapahtumien ehkäisy SHARP-tutkimus (The Study of Heart and Renal Protection) oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus, jossa oli mukana 9438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli dialyysihoidossa tutkimuksen alkaessa. Kiinteäannoksisen 10 mg etsetimibin ja 20 mg simvastatiinin yhdistelmän ryhmässä oli yhteensä 4650 potilasta ja lumeryhmässä 4620 potilasta, ja seuranta-ajan mediaani oli 4,9 vuotta. Potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, ja 63 % oli miehiä ja 72 % valkoihoisia. Diabetesta sairasti 23 % potilaista, ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) oli keskimäärin 26,5 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa. Rasva-arvot eivät olleet hyväksymiskriteeri. LDL-kolesteroliarvojen keskiarvo oli lähtötilanteessa 2,8 mmol/l (108 mg/dl). Vuoden kuluttua, kun mukana olivat myös potilaat, jotka eivät enää käyttäneet tutkimuslääkettä, LDL-kolesteroli oli laskenut 26 % pelkkää simvastatiinia 20 mg saaneessa ryhmässä ja 38 % 10 mg etsetimibiä ja 20 mg simvastatiinia saaneessa ryhmässä lumeryhmään verrattuna.*

SHARP-tutkimuksen tutkimussuunnitelman mukainen ensisijainen vertailu oli hoitoaikeeseen perustuva (intention-to-treat) analyysi ”merkittävistä verisuonitautitapahtumista” (major vascular events, MVE, joita olivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti tai sydänkuolema, aivohalvaus tai mikä tahansa revaskularisaatiotoimenpide) vain niistä potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4193) tai lumeryhmään (n = 4191). Toissijaisissa analyyseissä analysoitiin sama tapahtumien yhdistelmä etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4650) tai lumeryhmään (n = 4620) (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 verisuonitapahtumien 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 merkittävästi pienentäneessä tehossa kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla.

Taulukossa 2 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 2

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

Tapahtuma	Etsetimibi 10 mg yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa (N=4650)	Lume (N=4620)	Riskisuhde (RR) (95 % CI)	p-arvo
Merkittävät verisuonitautitapahtumat	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77–0,94)	0,001
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66–1,05)	0,12
Sydänkuolema	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78–1,10)	0,38
Aivohalvaus	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66–0,99)	0,038
Muu kuin aivoverenvuodosta johtuva aivohalvaus	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60–0,94)	0,011
Aivoverenvuodosta johtuva halvaus	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78–1,86)	0,40
Mikä tahansa revaskularisaati	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68–0,93)	0,004
Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (MAE) <sup>b</sup>	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002

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

<sup>b</sup> Merkitävät ateroskleroottiset tapahtumat (major atherosclerotic events, MAE) määriteltiin yhdistelmäpäätemuuttujaksi, johon kuuluivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema, muu kuin aivoverenvuodosta johtuva aivohalvaus ja mikä tahansa revaskularisaatio.

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdessä aikaansaama LDL-kolesterolin absoluuttinen vähenemä oli pienempi potilailla, joilla oli matalampi LDL-kolesterolin lähtötaso (< 2,5 mmol/l), ja potilailla, jotka olivat dialyysihoidossa lähtötilanteessa, kuin muilla potilailla, ja vastaavat riskin vähenemät olivat vähäisemmät näissä kahdessa ryhmässä.

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

12 viikon satunnaistettuun kaksoissokkotutkimukseen otettiin mukaan 50 potilasta, joilla oli kliinisesti ja/tai genotyyppin 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 alensi LDL-kolesterolia merkitsevästi, 15 %:lla, verrattuna monoterapiana annetun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:an.

#### *Aorttastenoosi*

SEAS-tutkimus (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) oli kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 1873 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 hyväksyttiin vain potilaat, joiden ei katsottu tarvitsevan statiinihoitoa ateroskleroottisen sydän- ja verisuonisairauden riskin pienentämiseksi. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1 plaseboa tai etsetimibin (10 mg/vrk) ja simvastatiinin (40 mg/vrk) yhdistelmähoitoa saavaan ryhmään.



Ensisijainen päätemuuttuja oli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien yhdistetty määrä. Näihin kuuluivat sydän- ja verisuonikuolema, aorttakeinöläppäleikkaus, aorttastenoosin etenemisestä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, sepelvaltimoiden pallolaajennushoito, epästabiiista angina pectoriksesta johtuva sairaalahoito ja ei-hemorraginen aivohalvaus. Tärkeimpiä toissijaisia päätemuuttujia olivat yhdistelmät ensisijaisen päätemuuttujan tapahtumaluokkien alaryhmistä.

Etsetimibi-simvastatiinihoito (10/40 mg) ei pienentänyt merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkitsevästi plaseboon verrattuna.

Ensisijainen lopputulosmuuttuja esiintyi 333 potilaalla (35,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 355 potilaalla (38,2 %) plaseboryhmässä (riskisuhde etsetimibisimvastatiiniryhmässä 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,83–1,12;  $p = 0,59$ ). Aorttakeinöläppä asennettiin 267 potilaalle (28,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 278 potilaalle (29,9 %) plaseboryhmässä (riskisuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,18;  $p = 0,97$ ). Iskeemisiä sydän- ja verisuonitapahtumia esiintyi vähemmän etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ( $n = 148$ ) kuin plaseboryhmässä ( $n = 187$ ) (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,97;  $p = 0,02$ ). Tämä johtui pääasiassa ohitusleikkauspotilaiden pienemmästä määrästä.

Syöpää esiintyi yleisemmin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä (105 tapausta; plaseboryhmässä 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 pahanlaatuisuus (853 etsetimibi-simvastatiini ryhmässä ja 863 simvastatiiniryhmässä) eivät eronneet merkitsevästi ja siksi SHARP-tutkimus ja IMPROVE-IT-tutkimus eivät vahvistaneet SEAS-tutkimuksen havaintoa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

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

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

### *Eliminaatio*

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

### Erityisryhmät

#### *Pediatriiset potilaat*

Etsetimibin farmakokinetiikka on samanlainen 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja aikuisilla. Alle 6-vuotiaiden lasten ikäryhmästä ei ole farmakokineettisiä tutkimustuloksia. Kliiniset kokemukset lasten ja nuorten hoidosta kattavat HoFH- ja HeFH-potilaat.

#### *Ikääntyneet*

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorten (18–45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vertailukelpoiset Ezetimib Krkaa saaneilla iäkkäillä ja nuorilla koehenkilöillä. 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 koehenkilöihin 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 koehenkilöiden vastaavaan arvoon verrattuna. Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Koska ei tiedetä, kuinka suurentunut etsetimibipitoisuus vaikuttaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla > 9) sairastaviin potilaisiin, Ezetimib Krkaa ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Lisäksi yhdessä tämän tutkimuksen potilaassa (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-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat etsetimibihoitoa saaneilla miehillä ja naisilla vertailukelpoiset. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoidosta tehdyissä tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia. Jotkut näistä 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 500–2000 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 fertiiliteettiin, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaniineille eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniinien istukan, 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 (yhteensulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä). Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumlauryylisulfaatti  
Povidoni K30  
Mannitoli (E421)  
Kroskarmelloosinatrium  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Natriumstearyylifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablettia, rasiassa.  
Läpipainopakkaus (yksittäispakatut läpipainopakkaukset, OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tablettia, rasiassa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6,  
8501 Novo mesto,  
Slovenia

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33862

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18.11.2016

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.5.2020

### **PRODUKTRESUMÉ**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ezetimib Krka 10 mg tablett

#### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje tablett innehåller 10 mg ezetimib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

#### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Tablett.

Tabletterna är vita till benvita, kapselformade tablett med avfasade kanter. Tablettdimensionerna är 8 x 4 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Primär hyperkolesterolemi*

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

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

#### *Prevention av kardiovaskulära händelser*

Ezetimib Krka är indicerat för att minska risken för kardiovaskulära händelser (se avsnitt 5.1) hos patienter med kranskärlssjukdom som har akut koronarsyndrom (AKS) i sjukdomshistorien. Ezetimib Krka kan läggas till redan insatt statinbehandling eller sättas in samtidigt som statinbehandling påbörjas.

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

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

När Ezetimib Krka 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 kranskärlssjukdom som har AKS i sjukdomshistorien

För att ytterligare minska risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlssjukdom som har akut koronarsyndrom i sjukdomshistorien, kan Ezetimib Krka 10 mg ges tillsammans med statiner för vilka positiv kardiovaskulär effekt är visad.

#### Kombinationsbehandling med gallsyrabindare

Dosering av Ezetimib Krka bör ske antingen minst 2 timmar innan eller inte mindre än 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

#### Äldre

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

#### *Pediatrik population*

Inledande av behandling måste ske under översyn av en specialist.

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

När Ezetimib Krka 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 Krka 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).

#### Administreringssätt

Ezetimib Krka ges oralt.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

När Ezetimib Krka ges tillsammans med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

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

Ezetimib Krka 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 Krka 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 ( $\geq 3$  gånger den övre normalgränsen (ULN)) observerats. När Ezetimib Krka 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 endast rapporterats i mycket sällsynta fall då ezetimib givits som monoterapi och i mycket sällsynta fall då ezetimib givits som tillägg till andra preparat som är kända för att vara förenade med en förhöjd risk för rabdomyolys. Om myopati misstänks på grund av muskelsymtom eller bekräftas genom ett kreatinfosfokinasvärde (CPK) >10 gånger den övre normalgränsen (ULN) ska Ezetimib Krka, ev. statin eller annat sådant läkemedel som patienten tar samtidigt omgående sättas ut. Alla patienter som påbörjar behandling med Ezetimib Krka 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  $\geq 10$  x ULN eller två på varandra följande observationer av CK  $\geq 5$  och  $< 10$  x ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1% för ezetimib/simvastatin och 0,2% för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK  $\geq 10$  x ULN med tecken på njurskada,  $\geq 5$  x ULN och  $< 10$  x ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK  $\geq 10 000$  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 Krka till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

### Pediatrisk population

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

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

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

I denna begränsade kontrollerade studie sågs i allmänhet inga mätbara effekter på tillväxt och sexuell mognad hos 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 fastställd.

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

#### *Ciklosporin*

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

#### *Antikoagulantia*

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

### **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 Krka till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

*Fibrater:* Hos patienter som behandlas med fenofibrat och Ezetimib Krka 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 Krka 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 kolesterolutslutningen i gallan vilket kan leda till kolelitiasis. I djurstudier ökade ezetimib i några fall kolesterollhalten i gallan, men inte i alla djurarter (se avsnitt 5.3). En litogen risk förenad med användning av Ezetimib Krka 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 samtidiga kontroller som fick enbart ezetimib. I en cross-over studie med två behandlingsperioder fick tolv friska försökspersoner ezetimib 20 mg dagligen i 8 dagar och en enkeldos om 100 mg ciklosporin dag 7. Detta resulterade i en genomsnittlig ökning på 15% (spridningen var från 10% minskning till 51% ökning) för ciklosporin AUC jämfört med då enbart en 100 mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie avseende effekt på ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplantationspatienter har inte utförts. Försiktighet ska iakttas när Ezetimib Krka sätts in hos patienter som står på ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationen ska följas hos patienter som får Ezetimib Krka 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 Krka 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 Krka givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.3). Se produktresumén för den aktuella statinen.

#### Graviditet

Ezetimib Krka 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 Krka 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 honrättors fertilitet (se avsnitt 5.3).

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

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel har rapporterats.

### **4.8 Biverkningar**

Estimerade frekvenser av biverkningar som kan uppstå i samband med behandling med Ezetimib Krka redovisas enligt följande konvention:

- 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 ( $< 1/10\ 000$ )
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

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, tillsammans med en statin till 11 308 patienter och tillsammans med fenofibrat till 185 patienter. Biverkningarna var vanligtvis milda och övergående. Den totala förekomsten av rapporterade biverkningar var jämförbar mellan ezetimib och placebo. Antalet utsättningar på grund av biverkningar var jämförbara för ezetimib och placebo.

Ezetimib givet ensamt eller tillsammans med en statin:

Följande biverkningar observerades hos patienter som fick ezetimib ensamt (n=2396) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick placebo (n=1159) eller hos patienter som fick ezetimib tillsammans med en statin (n=11308) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick en statin ensamt (n=9361). Biverkningar efter godkännandet av läkemedlet erhöles från rapporter om ezetimib givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin.

<b>Ezetimib givet ensamt</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Undersökningar</i>	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT, ökat CPK, förhöjda värden av $\gamma$ -glutamyltransferas, onormalt leverfunktionstest	Mindre vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	hosta	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	buksmärta, diarré, flatulens	Vanliga
	dyspepsi, gastroesofagal reflux, illamående	Mindre vanliga
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	artralgi, muskelkramper, nacksmärta	Mindre vanliga
<i>Metabolism och nutrition</i>	minskad aptit	Mindre vanliga
<i>Blodkärl</i>	blodvallning, hypertoni	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	trötthet	Vanliga
	bröstsmärta, smärta	Mindre vanliga
<b>Ytterligare biverkningar med ezetimib givet tillsammans med en statin</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Undersökningar</i>	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT	Vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	huvudvärk	Vanliga
	parestesi	Mindre vanliga

<i>Magtarmkanalen</i>	torr mun, gastrit	Mindre vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	klåda, utslag, urtikaria	Mindre vanliga
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	myalgi	Vanliga
	ryggvärk, muskelsvaghet, smärta i extremiteter	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	asteni, perifert ödem	Mindre vanliga
<b>Erfarenhet efter marknadsföring (med eller utan en statin)</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	trombocytopeni	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	yrsel, parestesi	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	dyspné	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>	pankreatit, förstoppning	Ingen känd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	erythema multiforme	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	myalgi, myopati/rabdomyolys (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	asteni	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>	överkänslighet inkluderande hudutslag, urtikaria, anafylaxi och angioödem	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>	hepatit, kolelitiatis, kolecystit	Ingen känd frekvens
<i>Psykiska störningar</i>	depression	Ingen känd frekvens

#### Ezetimib givet tillsammans med fenofibrat

Mag-tarmkanalen: buksmärta (vanliga)

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

#### Pediatrik population (i åldern 6 till 17 år)

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

I en separat studie på ungdomar (i åldern 10 till 17 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n=248) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT ( $\geq 3$  gånger ULN 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  $\geq 10$  gånger ULN var motsvarande siffror 2% (2 patienter) respektive 0%. Inga fall av myopati rapporterades.

Dessa studier var inte anpassade för jämförelse av sällsynta biverkningar.

#### Patienter med kranskärlssjukdom och med AKS i sjukdomshistorien

I IMPROVE-IT-studien (se avsnitt 5.1), som omfattade 18144 patienter som behandlades med antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n=9 067; varav 6% var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n=9 077; varav 27% var upptitrerade till simvastatin 80 mg), var säkerhetsprofilen likartad under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6% hos patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin och 10,1% hos patienter som behandlades med simvastatin. Incidensen av myopati var 0,2% för ezetimib/simvastatin och 0,1% för simvastatin. Myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK  $\geq 10$  x ULN eller två på varandra följande observationer av CK  $\geq 5$  och  $<10$  x ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1% för ezetimib/simvastatin och 0,2% för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK  $\geq 10$  x ULN med tecken på njurskada,  $\geq 5$  x ULN och  $<10$  x ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK  $\geq 10$  000IU/l utan några tecken på njurskada. Förekomsten av upprepade transaminasstegringar ( $\geq 3$  x ULN) var 2,5% för ezetimib/simvastatin respektive 2,3% för simvastatin. (Se avsnitt 4.4.) Biverkningar relaterade till gallblåsan rapporterades hos 3,1% jämfört med 3,5% hos patienterna som fått ezetimib/simvastatin respektive simvastatin. Förekomsten av sjukhusinläggningar på grund av kolecystektomi var 1,5% i båda behandlingsgrupperna. Cancer (definieras som alla nya maligniteter) diagnostiserades under studien hos 9,4% respektive 9,5%.

#### Patienter med kronisk njursjukdom

I 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  $\geq 3$  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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I kliniska studier tolererades administrering av 50 mg ezetimib/dag till 15 friska personer i upp till 14 dagar, eller 40 mg/dag till 18 patienter med primär hyperkolesterolemi i upp till 56 dagar i allmänhet väl. Hos djur observerades ingen toxicitet efter enstaka orala doser om 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: Övriga medel som påverkar serumlipidnivåerna

ATC-kod: C10AX09

#### Verkningsmekanism

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

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade kliniska studier sänkte ezetimib, antingen som monoterapi eller tillsammans med en statin, signifikant nivåerna av total kolesterol (total-C), low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG) och ökade nivåerna av high-density lipoprotein kolesterol (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, skilde 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-menarkeala flickor i åldern 10 till 17 år (med en genomsnittsålder på 14,2 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 4,1 och 10,4 mmol/l. De fick antingen ezetimib 10 mg givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) eller simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i monoterapi under 6 veckor, därefter ezetimib givet tillsammans med 40 mg simvastatin, eller 40 mg simvastatin i monoterapi under efterföljande 27 veckor. Därefter gavs öppen behandling med ezetimib givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) under efterföljande 20 veckor.

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

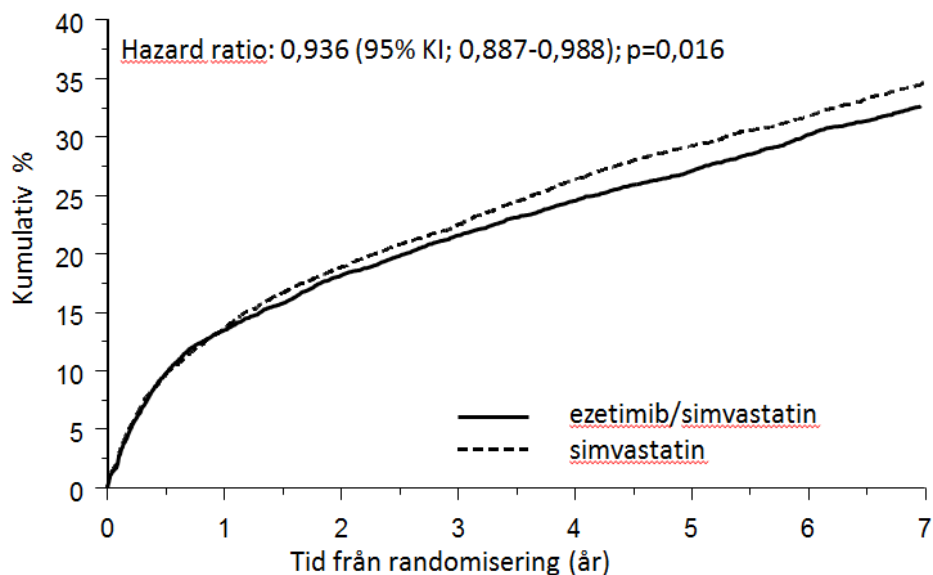
monoterapigruppen. Data på lipidvärden var relativt fullständiga för de patienter som stod kvar på studieläkemedlet.

Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser (definierade som icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina som krävde sjukhusinläggning eller koronar revaskularisering minst 30 dagar efter randomisering) och icke-fatal stroke. Studien visade positiv effekt av kombinationsbehandling med ezetimib/simvastatin på det primära effektmåttet sammansatt av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke jämfört med behandling med enbart simvastatin (relativ riskreduktion på 6,4%,  $p=0,016$ ). Det primära effektmåttet inträffade hos 2572 av 9067 patienter (7 års Kaplan-Meier [KM]-värde 32,72%) i ezetimib/simvastatingruppen och 2742 av 9077 patienter (7 års KM-värde 34,67%) i gruppen med enbart simvastatin. (Se bild 1 och tabell 1.) Denna positiva effekt gentemot behandling med enbart statiner, förväntas vara likvärdig vid kombinationsbehandling med andra statiner som visats sig effektiva för att minska risken för kardiovaskulära händelser. Total mortalitet var oförändrad i denna högriskgrupp (se tabell 1).

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

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

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



Patienter i riskzonen

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



Tabell 1

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

Resultat	eze timib/simvastatin 10 mg/40 mg <sup>a</sup> (n=9 067)		simvastatin 40 mg <sup>b</sup> (n=9 077)		Hazard Ratio (95% KI)	p-värde
	n	K-M% <sup>c</sup>	n	K-M% <sup>c</sup>		
<b>Primärt sammansatt effektmått</b>						
(Kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
<b>Sekundärt sammansatt effektmått</b>						
Död i kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, akut koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Allvarliga kardiovaskulära händelser, icke-fatal stroke, död (alla orsaker)	3 089	38,65%	3 246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, instabil angina som krävde sjukhusinläggning, någon revaskularisering, icke-fatal stroke	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
<b>Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)</b>						
Kardiovaskulär död	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Allvarlig kardiovaskulär händelse						
Icke-fatal hjärtinfarkt	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabil angina som krävde sjukhusinläggning	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Icke-fatal stroke	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Alla hjärtinfarkter (fatal och icke-fatal)	977	13,13%	1 118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
All stroke (fatal och icke-fatal)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Icke-hemorragisk stroke <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemorragisk stroke	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Död oberoende av orsak	1 215	15,36%	1 231	15,28%	0,989 (0,914; 1,064)	0,782

					1,070)	
--	--	--	--	--	--------	--

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

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

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

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

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

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie 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 m<sup>2</sup>. Det fanns inget lipid-inklusionskriterium. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 108 mg/dl. Efter ett år minskade LDL-C 26% med enbart simvastatin 20 mg i förhållande till placebo och 38% med ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg. 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 placebogrupperna (n=4 191). Sekundära analyser inkluderade samma komposit-mått analyserad i hela kohorten som randomiserades (vid studiestart 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 2

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

Resultat	Ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg (N=4 650)	Placebo (N=4 620)	Risikkvot (95% 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
Hjärtöd	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Stroke	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Icke-hemorragisk stroke	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorragisk stroke	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Revaskularisering	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Allvarlig aterosklerotisk händelse <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

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

Den absoluta minskningen av LDL-kolesterol som uppnåddes med ezetimib kombinerat med simvastatin var lägre 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.

#### *Aortastenosis*

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

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

Jämfört med placebo minskade inte ezetimib/simvastatin 10/40 mg signifikant risken för allvarliga kardiovaskulära händelser.

Det primära effektmåttet inträffade hos 333 patienter (35,3%) i ezetimib/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 10 mg tabletter. Ezetimib Krka 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  $^{14}C$ -ezetimib (20 mg) till människa svarade total ezetimib för cirka 93% av den totala radioaktiviteten i plasma. Ca 78% respektive 11% av den administrerade radioaktiviteten återfanns i avföring respektive urin, under en uppsamlingsperiod på 10 dagar. Efter 48 timmar fanns ingen mätbar nivå av radioaktivitet i plasma.

### Särskilda patientgrupper

### *Pediatrik population*

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

### *Äldre*

Plasmakoncentrationerna för total ezetimib är ca 2 gånger högre bland äldre ( $\geq 65$  år) än bland yngre (18 till 45 år). Det föreligger inga skillnader i LDL-C sänkning och säkerhetsprofil mellan äldre och yngre individer som behandlas med Ezetimib Krka. 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 Krka till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt njurfunktion*

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ( $n=8$ , medelvärde för kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var medelvärdet för AUC för total ezetimib cirka 1,5 gånger högre än hos friska individer ( $n=9$ ). Detta resultat anses inte vara kliniskt signifikant. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

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

### *Kön*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Natriumlaurylsulfat  
Povidon K30  
Mannitol (E421)  
Kroskarmellosnatrium  
Cellulosa, mikrokristallin (E460)  
Natriumstearylfumarat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter, i en kartong.  
Blister (perforerade endosblister, OPA/Alu/PVC//Alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

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

KRKA, d.d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6,  
8501 Novo mesto,  
Slovenien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33862

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

Datum för det första godkännandet: 18.11.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

5.5.2020