

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 64 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pyöreä, kupera tabletti, joka on halkaisijaltaan noin 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia

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

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

Ezetimib Medical Valley on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä statiinin kanssa ruokavalion lisähoitona HoFH-tautia sairastavien potilaiden hoidossa. 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 Medical Valley -hoidon aikana.

Annetaan suun kautta. Suositusannos on yksi Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletti vuorokaudessa. Ezetimib Medical Valley -lääkkeen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, sekä ruokailun yhteydessä että ilman ruokaa.

Yhdistettäessä Ezetimib Medical Valley -lääkettä 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 Ezetimib Medical Valley -valmistetta 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 Medical Valley tulisi ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovien aineiden ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

lääkät

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

Pediatriset potilaat

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa.

Vähintään 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 Medical Valley -lääkettä 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 Medical Valley -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (Child-Pughin asteikolla 7-9) tai vaikea (Child-Pughin asteikolla > 9) maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kun Ezetimib Medical Valley -lääkettä käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvedoon.

Ezetimib Medical Valley -lääkkeen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Ezetimib Medical Valley -lääkkeen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkään jatkunut seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun Ezetimib Medical Valley -lääkettä käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvedoon.

Maksaentsyymit

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa etsetimibiä on annettu yhdessä statiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa [> 3 x viitearvojen ylärajan (ULN)]. Kun Ezetimib Medical Valley -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 sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9 067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9 077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan kuluessa peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten (≥ 3 x ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä vertailututkimuksessa, jossa yli 9 000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa (> 3 x viitearvojen yläraja) havaittiin etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä 0,7 prosentilla ja lumelääkeryhmässä 0,6 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8.).

Luustolihakset

Etsetimibin tultua kliiniseen käyttöön on raportoitu jotakin myopatia- ja rhabdomyolyytitapauksia. Useimmat potilaat, jotka saivat rhabdomyolyyisin, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibiä. Rhabdomyolyyssia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään ja kun etsetimibiä on annettu yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän kohonnut rhabdomyolyyisin riski. Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai se on varmistettu toteamalla kreatiini-kinaasiarvo (CK), joka on > 10 x viitearvojen ylärajan (ULN), on etsetimibin, statiinin tai muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien lääkkeiden käyttö heti lopetettava. Kaikille Ezetimib Medical Valley -hoidon abittaville potilaille on kerrottava myopatian riskistä, ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkäriin selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta (ks. kohta 4.8.).

IMPROVE-IT-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9 067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9 077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan kuluessa myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla potilailla, kun myopatia määriteltiin selittämättömänä lihasheikkoutena tai -kipuna, johon liittyi kohonnut seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN-arvon, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN-arvon. Rhabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla potilailla, kun rhabdomyolyyssi määriteltiin selittämättömänä lihasheikkoutena tai -kipuna, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN-arvon ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN-arvon ja < 10 kertaa ULN-arvon ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli $\geq 10 000$ IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa yli 9 000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620) (seuranta-ajan mediaani: 4,9 vuotta), myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Ezetimib Medical Valley -hoitoa ei suositella potilaalle, jolla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneiden etsetimibipitoisuuksien vaikutuksia näihin potilaisiin ei tunneta (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

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

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

Etsetimibi- ja simvastatiiniyhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui murrosikäisiä poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan) ja tyttöjä, joiden kuukautisten alkamisesta oli kulunut vähintään vuosi.

Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei todettu havaittavissa olevaa vaikutusta nuorten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen tai tyttöjen kuukautiskierron pituuteen. Yli 33 viikkoa kestävä etsetimibihoidon vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen ei kuitenkaan ole tutkittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä yli 40 mg simvastatiiniannosten kanssa ei ole tutkittu 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 etsetimibihoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

Fibraatit

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu.

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

Siklosporiini

Varovaisuuteen on syytä, jos Ezetimib Medical Valley -hoito aloitetaan siklosporiinia saavalle potilaalle. Jos potilas käyttää Ezetimib Medical Valley -valmistetta ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.5).

Antikoagulantit

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Ezetimib Medical Valley, on INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Ezetimib Medical Valley sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei etsetimibi indusoi lääkeaineita metaboloivia sytokromi P450 (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, deksametorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetikkaan yhteiskäytön aikana. Yhtä aikaa etsetimibin kanssa annettu simetiidiini ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen.

Antasidit

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

Kolestyramiini

Samanaikaisesti annosteltu kolestyramiini pienensi etsetimibin aika-pitoisuuskäyrän (AUC) alle jäävän pinta-alan keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää sitä LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka etsetimibin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Fibraatit

Lääkärin olisi huomioitava mahdollinen koleriitiasin ja sappirakon sairauden riski fenofibraattia ja Ezetimib Medical Valley -lääkitystä samanaikaisesti saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos Ezetimib Medical Valley -valmistetta ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään koleriitiasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Fenofibraatin tai gemfibrosiilin samanaikainen anto nosti etsetimibin kokonaispitoisuutta jonkin verran (noin 1,5- ja 1,7-kertaiseksi).

Etsetimibin antoa yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, ja voivat siten aiheuttaa sappikiviä. Eläinkokeissa etsetimibi nosti joskus sapen kolesterolipitoisuutta sappirakossa, mutta näin ei tapahtunut kaikilla koe-eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Ezetimib Medical Valley -lääkkeen terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenisen vaikutuksen vaaraa ei voida pois sulkea.

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, annettiin tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annokset etsetimibiä. Tämä annos johti etsetimibin kokonais-AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseen (vaihteluväli 2,3–7,9) nousuun verrattuna tilanteeseen terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden ryhmässä (n = 17),

joille annettiin etsetimibiä yksinään (eräässä toisessa tutkimuksessa). Toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilaalla, joka oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi kokonaisaltistus etsetimibille verrattuna kontrolliryhmään, joka sai etsetimibiä yksinään. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä koehenkilöä, 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. Kontrolloitua tutkimusta samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole suoritettu. Varovaisuuteen on syytä aloitettaessa Ezetimib Medical Valley -hoito siklosporiinia saavalle potilaalle. Jos potilas käyttää Ezetimib Medical Valley -valmistetta ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit

Kahdelletoista terveelle aikuiselle miehelle tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu tapauksia INR-arvon noususta potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoidon oli lisätty etsetimibi. Jos etsetimibi lisätään varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon, on INR-arvoa seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ezetimib Medical Valley -lääkkeen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Raskaus

Ezetimib Medical Valley -lääkettä tulee antaa raskaana oleville naisille vain, jos lääke on selvästi välttämätön. Etsetimibin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa. Etsetimibillä yksinään tehdyt eläinkokeet eivät ole tuoneet esiin suoria eivätkä epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ezetimib Medical Valley -lääkitystä ei pidä käyttää imetyksen aikana. Rottilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet etsetimibin erittyvän rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine myös ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Etsetimibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa. Etsetimibillä 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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista (kliiniset tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeet raportoidut kokemukset)

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibiä on annettu 10 mg/vrk yksinään 2 396 potilaalle, yhdessä statiinin kanssa 11 308 potilaalle ja yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaismäärä oli samansuuruinen etsetimibin ja lumelääkkeen käytön yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibillä ja lumelääkkeellä.

Etsetimibi yksinään tai yhdessä statiinin kanssa:

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu etsetimibiä yksinään saaneilla potilailla (n = 2 396), ja niitä esiintyi useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (n = 1 159). Näitä haittavaikutuksia on myös todettu potilailla, jotka saivat etsetimibiä yhdessä statiinin kanssa (n = 11 308), ja niitä esiintyi useammin kuin pelkkää statiinia saaneilla potilailla (n = 9 361). Markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin raporteista, joissa etsetimibiä on annosteltu joko yksinään tai yhdessä statiinin kanssa. Referenssivalmisteen kliinisissä tutkimuksissa (annettuna yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) havaitut haittavaikutukset tai referenssivalmisteen markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset (käytettyinä yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) ovat lueteltuina taulukossa 1. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

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

Taulukko 1.

Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Tuntematon	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	yliliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksia ja angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	
Tuntematon	masennus
Hermosto	
Yleinen	päänsärky
Melko harvinainen	parestesia
Tuntematon	heitehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen	kuumat aallot, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	yskä
Tuntematon	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	vatsakivut, ripuli, ilmavaivat
Melko harvinainen	dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi, suun kuivuminen, gastriitti
Tuntematon	pankreatiitti, ummetus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	

Meko harvinainen	kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Tuntematon	<i>Erythema multiforme</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	lihassärky
Meko harvinainen	nivelsärky, lihaskouristukset, niskakipu, selkäsärky, lihasheikkous, raajasärky
Tuntematon	myopatia/rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	väsytys
Meko harvinainen	rintakipu, kipu, voimattomuus, perifeerinen edeema
Tutkimukset	
Yleinen	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT- arvo
Meko harvinainen	kohonnut veren kreatiiniinikinaasi, kohonnut gammaglutamyyliitransferaasiarvo, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

Etsetimibi yhdessä fenofibraatin kanssa

Ruoansulatuselimistö: Vatsakivut (yleinen).

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui sekamuotoista hyperlipidemiaa sairastavia potilaita, 625 potilasta sai hoitoa enintään 12 viikkoa ja 576 potilasta enintään vuoden. Tässä tutkimuksessa 172 potilasta saivat 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 tutkimusryhmää harvinaisten tapahtumien suhteen. Kliinisesti tärkeiden seerumin transaminaasiarvojen nousujen ($> 3 \times$ viitearvojen ylärajan 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).

Pediatriiset potilaat (6–17-vuotiaat)

Tutkimuksessa, johon osallistui 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 ylärajan (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 prosentilla (1 potilaalla) etsetimibiä saaneista ja 0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiiniinikinaasiarvoja ($\geq 10 \times$ ULN) ei ollut. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

Erillisessä tutkimuksessa, johon osallistui heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia nuoria (10–17-vuotiaita) potilaita (n = 248), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ($\geq 3 \times$ viitealueen ylärajan (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 prosentilla (4 potilaalla) etsetimibiä/simvastatiinia saaneista ja 2 prosentilla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiiniinikinaasiarvojen ($> 10 \times$ 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 = 9 077, 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 potilailla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihaseikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvon nousu ≥ 10 kertaa ULN:n, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN-arvon. Rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyyysi määriteltiin selittämättömäksi lihaseikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvon nousu ≥ 10 kertaa ULN-arvon sekä näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN:n ja < 10 kertaa ULN:n ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK- arvo, joka oli $\geq 10 000$ IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta. Peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten ($\geq 3 \times$ ULN-arvon) 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 saaneista ja 3,5 %:lla simvastatiinia saaneista potilaista. Kolekystektomiasta johtuneiden sairaalahoitojaksojen 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 9 000 potilaalle annettiin joko kiinteänä annosyhdistelmänä 10 mg etsetimibiä ja 20 mg simvastatiinia kerran vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620), 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 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ja 9,8 % lumelääkeryhmässä). Myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 0,1 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ($> 3 \times$ viitearvojen ylärajan) havaittiin 0,7 prosentilla etsetimibiä ja simvastatiinia saaneista potilaista ja 0,6 prosentilla lumelääkeryhmän potilaista. Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä etukäteen määritellyissä haittatapahtumissa, joita olivat syöpä (9,4 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 9,5 % lumelääkeryhmässä), maksatulehdus, kolekystektomia tai sappikivien komplikaatiot tai haimatulehdus.

Laboratorioarvot

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasiarvojen nousua (ALAT ja/tai ASAT $\geq 3 \times$ viitearvojen ylärajan, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi samassa määrin etsetimibin (0,5 %) ja lumelääkkeen (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 kreatiinikinaasiarvoja (CK), jotka olivat > 10 x viitearvojen ylärajan 4 potilaalla 1 674:stä (0,2 %), jotka saivat etsetimibiä yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat lumelääkettä, 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 rabdomyolyysejä kuin asianmukaisiin vertailuhoitoihin (plasebo tai statiini yksinään) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle 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 kerta-annoksina suun kautta rotille ja hirille 5 000 mg/kg ja koirille 3 000 mg/kg.

Muutamia yliannostustapauksia etsetimibillä on raportoitu, mutta useimpiin niistä ei liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX09.

Vaikutusmekanismi

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

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan. Statiinit puolestaan 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 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä on selvitetty

prekliinisissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa etsetimibi estä ¹⁴C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

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

Etsetimibi 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-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta sekä lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta.

Primaarinen hyperkolesterolemia

Kahdeksan viikkoa kestäneeseen lumelääkekontrolloituun 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 10 mg etsetimibiä tai lumelääkettä valmiiksi meneillään olevan statiinihoidon lisäksi.

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

Kahdessa satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 719 primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavaa potilasta, 10 mg etsetimibiä vähensi merkittävästi kokonaiskolesteroli- (13 %), LDL-kolesteroli- (19 %), apoB- (14 %) ja triglyseridipitoisuutta (8 %) ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta (3 %) verrattuna lumelääkkeeseen. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuksiin plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut protrombiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidejä vähentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterotsygoottista familiarista hyperkolesterolemiaa 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 merkittävää 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.

Pediatriiset potilaat

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

Viikolla 12 etsetimibi oli laskenut seuraavia arvoja merkitsevästi 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 tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa 4,1–10,4 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä simvastatiinin (10, 20 tai 40 mg) kanssa tai simvastatiinia (10, 20 tai 40 mg) yksinään 6 viikon ajan, etsetimibiä yhdessä 40 mgn simvastatiinin kanssa tai 40 mg simvastatiinia 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 seuraavia arvoja merkitsevästi 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 40 mgn simvastatiinin 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 yli 40 mgn simvastatiinivuorokausiannoksiin 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 etsetimihoidon 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 epästabiliin angina pectoriksen) vuoksi. Potilaiden LDL-kolesteroli oli $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) heidän tullessaan sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi, jos he eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä, tai $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 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 = 9 067) tai 40 mg simvastatiinia yksinään (n = 9 077), ja seuranta-ajan mediaani oli 6,0 vuotta.

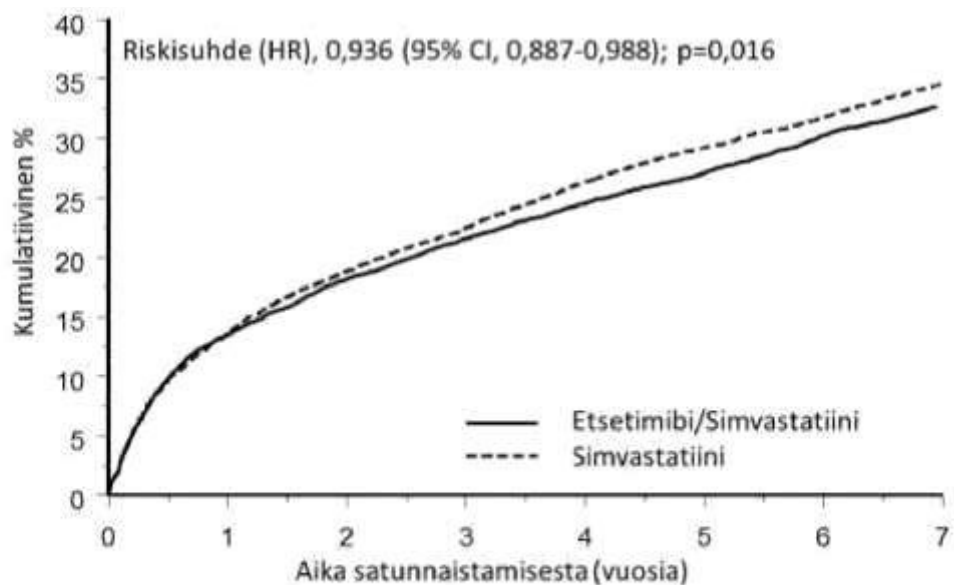
Potilaat olivat iältään keskimäärin 63,6 vuotiaita; 76 % oli miehiä, 84 % valkoihoisia ja 27 %:lla oli diabetes. Keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo tutkimuksen mukaanottokriteerien täyttymishetkellä oli 2,1 mmol/l (80 mg/dl) potilailla, jotka käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 6 390), ja 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 epästabiliiksi 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 2 572:lla yhteensä 9 067 potilaasta (7 vuoden Kaplan-Meier-luku [KM] 32,72 %) etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 2 742:lla yhteensä 9 077 potilaasta (7 vuoden KM-luku oli 34,67 %) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä (ks kuva 1 ja taulukko 2). 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 2).

Kokonaishyöty oli nähtävissä kaikkien aivohalvausten suhteen; kuitenkin todettiin pieni ei-merkittävä hemorragisten aivohalvausten määrän suureneminen etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 2). Hemorragisen aivohalvauksen riskiä ei ole arvioitu pitkällä aikavälillä, kun etsetimibiä annetaan yhtäaikaaisesti 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: Etsetimibi/simvastatiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttujaan, 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 2. Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat hoitoryhmittäin IMPROVE-IT-tutkimuksen kaikkien satunnaistettujen potilaiden osalta

Tulos	Esetimibi/simvastatiini 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatiini 40 mg ^b (n = 9 077)		Riskisuhte HR (95 % :n luottamusväli)	p- arvo
	n	KM % ^c	n	KM % ^c		
Ensisijainen tehon yhdistelmäpääte muuttuja						
(kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)						
	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887 - 0,988)	0,016
Toissijaiset tehon yhdistelmäpääte muuttujat						
Sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen						
	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847 - 0,983)	0,016
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolema (kaikki syyt)						
	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903 - 0,996)	0,035
Kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatio, kuolemaan johtamaton aivohalvaus						
	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897 - 0,996)	0,035
Ensisijaisen yhdistelmäpääte muuttujan osatekijät ja valikoidut tehon pääte muuttujat (mainittujen tapahtumien ensimmäiset ilmenemiset milloin tahansa)						
Kardiovaskulaarikuolema	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887 - 1,127)	0,997
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma:						
– Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798 - 0,950)	0,002
– Sairaalahoitoa vaativa epästabili angina	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846 - 1,326)	0,618
– Sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886 - 1,012)	0,107
Kuolemaan johtamaton aivohalvaus	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678 - 0,949)	0,010
Kaikki sydäninfarktut (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800 - 0,950)	0,002
Kaikki aivohalvaukset (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734 - 1,001)	0,052
– Ei-hemorraginen aivohalvaus	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670 - 0,939)	0,007
– Hemorraginen aivohalvaus	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930 - 2,040)	0,110
Kuolema mistä tahansa syystä	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914 - 1,070)	0,782

^a6 %:lla potilaista annos suurennettiin etsetimibiin/simvastatiiniin 10/80 mg.

^b27 %:lla potilaista annos suurennettiin simvastatiiniin 80 mg.

^cKaplan-Meier-estimaatti 7 vuoden kohdalla.

^dsisältää 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, johon osallistui 9 438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli dialyysihoidossa tutkimuksen alkaessa. Kiinteäannoksisen 10 mg etsetimibin ja 20 mg simvastatiinin yhdistelmän ryhmässä oli yhteensä 4 650 potilasta ja lumelääkeryhmässä 4 620 potilasta. Seuranta-ajan mediaani oli 4,9 vuotta. Potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, 63 % oli miehiä ja 72 % valkoihoisia. Diabetesta sairasti 23 % potilaista, ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) oli keskimäärin 26,5 ml/min/1,73 m² potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa. 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 saaneiden ryhmässä ja 38 % 10 mg etsetimibiä ja 20 mg simvastatiinia saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

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

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

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

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

Taulukko 3. Merkittävät verisuonitautitapahtumat hoitoryhmittäin kaikilla satunnaistetuilla potilailla SHARP-tutkimuksessa^a

Tulos	10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiinin kanssa (n = 4 650)	Lumelääke (n = 4 620)	Riskisuhde HR (95 % luottamusväli)	p-arvo
Merkittävät verisuonitapahtumat	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 aivohalvaus	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78 - 1,86)	0,40
Mikä tahansa revaskularisaatio	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68 - 0,93)	0,004
Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74 - 0,94)	0,002

^a Hoitoaikeseen perustuva (intention-to-treat) analyysi kaikista SHARP-potilaista, jotka satunnaistettiin etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoon tai lumelääkeryhmään joko lähtötilanteessa tai 1 vuoden kuluttua.

^b Merkittävät 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 yhdistelmän 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 kaksoisokotutkimukseen otettiin mukaan 50 potilasta, joilla oli kliinisesti ja/tai genotyypin perusteella diagnosoitu HoFH ja jotka saivat atorvastatiini- tai simvastatiinihoitoa (40 mg) mahdollisesti yhdessä LDL-afereesin kanssa. Etsetimibi annettuna yhdessä atorvastatiinin (40 tai 80 mg) tai simvastatiinin (40 tai 80 mg) kanssa alensi LDL-kolesterolia merkittävästi, 15 %lla, verrattuna monoterapiana annetun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:aan.

Aorttastenoosi

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

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

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoito (10/40 mg) ei pienentänyt merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Ensisijainen lopputulosmuuttuja esiintyi 333 potilaalla (35,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 355 potilaalla (38,2 %) lumelääkeryhmässä (riskisuhde etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,83–1,12; p = 0,59). Aorttakeinoläppä asennettiin 267 potilaalle (28,3 %)

etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmä-lääkitysryhmässä ja 278 potilaalle (29,9 %) lumelääkeryhmässä (riskisuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,18; $p = 0,97$). Iskeemisiä sydän- ja verisuonitapahtumia esiintyi vähemmän etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ($n = 148$) kuin lumelääkeryhmässä ($n = 187$) (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,97; $p = 0,02$). Ero johtui pääasiassa ohitusleikkauspotilaiden pienemmästä määrästä.

Syöpää esiintyi yleisemmin etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (105 tapausta etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoryhmässä ja 70 tapausta lumelääkeryhmässä, $p = 0,01$). Tämän havainnon klininen merkitys on epävarma, sillä laajemmassa SHARP-tutkimuksessa ei havaittu eroa niiden potilaiden kokonaismäärässä, joilla todettiin mikä tahansa syöpä (438 etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoryhmässä ja 439 lumelääkeryhmässä). Lisäksi IMPROVE-IT-tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla todettiin mikä tahansa uusi pahanlaatuisuus (853 etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoryhmässä 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 huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1 - 2 tunnissa ja etsetimibin huippupitoisuus 4 - 12 tunnissa. Etsetimibin absoluuttista hyötyosuutta ei voida määrittää, sillä valmiste on lähes täysin liukenematon vesipitoisiin injektioneesteisiin.

Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin hyötyosuuteen käytettäessä 10 mg:n etsetimibitabletteja. Etsetimib Medical Valley voidaan ottaa sekä aterian yhteydessä että tyhjään mahaan.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Etsetimibi metaboloituu pääasiassa ohutsuolessa ja maksassa glukuronidikonjugaation (II vaiheen reaktio) kautta ja erittyy sen jälkeen sappeen. Kaikilla tutkituilla kjeilla 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 eliminoiduvat hitaasti plasmasta, ja viitteitä merkittävästä enterohepaattisesta kiertokulusta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

potilaat.

Iäkkäät

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa nousee iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suuremmaksi kuin nuorilla (18–45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vertailukelpoiset etsetimibiä saaneilla iäkkäillä ja nuorilla koehenkilöillä. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Maksan vajaatoiminta

Etsetimibin 10 mgn 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 etsetimibiipitoisuus vaikuttaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla > 9) sairastaviin potilaisiin, etsetimibiä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun etsetimibiä annettiin 10 mgn kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ($n = 8$; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo ≤ 30 ml/min/1,73 m²), etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli noin 1,5-kertainen terveisiin koehenkilöihin ($n = 9$) verrattuna. Tätä tulosta ei pidetä kliinisesti merkitsevänä. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa.

Lisäksi yhdellä tämän tutkimuksen potilaalla (munuaisensiirtopotilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) etsetimibin kokonaispitoisuus nousi 12-kertaiseksi normaalipitoisuuteen nähden.

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 ($\geq 0,03$ 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 pois sulkea.

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 500–2 000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo).

In vivo- ja *in vitro*-analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa

annettuna ei havaittu geenitoksisia vaikutuksia. Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertilitettiin, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaneille, eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tineaiden rottien ja kaniin istukan, kun sitä annettiin toistuvina 1 000 mg/kg/vrk:n annoksina. Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tineaillä kaneilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhteensulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä). Etsetimibin ja kvastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkoiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Kopovidoni
Krospovidoni
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä Triplex (PVC-PE-PVDC)/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 112 tai 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34072

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISP
ÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.07.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg ezetimib.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 64 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit till benvit rund, konvex tablett, cirka 6 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär hyperkolesterolemi

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

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

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

När Ezetimib Medical Valley 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 Medical Valley 10 mg ges tillsammans med statiner för vilka positiv kardiovaskulär effekt är visad.

Kombinationsbehandling med gallsyrabindare

Dosering av Ezetimib Medical Valley bör ske antingen ≥ 2 timmar innan eller ≥ 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

Äldre

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

Pediatrik population

Inledande av behandling måste ske under översyn av en specialist.

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

När Ezetimib Medical Valley ges tillsammans med en statin ska 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 Medical Valley rekommenderas inte till patienter med måttligt (Child-Pugh skala 7 till 9) eller kraftigt (Child-Pugh skala > 9) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

4.3 Kontraindikationer

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

När Ezetimib Medical Valley ges tillsammans med en statin ska produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

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

Ezetimib Medical Valley 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 Medical Valley ges tillsammans med en statin ska produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras.

Leverenzym

I kontrollerade studier där patienter erhållit ezetimib tillsammans med en statin, har på varandra följande

förhöjda nivåer av transaminas (> 3 gånger den övre normalgränsen [ULN]) observerats. När Ezetimib Medical Valley ges tillsammans med en statin ska 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 ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % för patienter som fick ezetimib/simvastatin och 2,3 % för patienter som fick 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 x 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 kreatinkinasvärde (CK) > 10 gånger den övre normalgränsen (ULN), ska ezetimib, eventuell statin eller annat sådant läkemedel som patienten tar samtidigt omgående sättas ut. Alla patienter som påbörjar behandling med Ezetimib Medical Valley ska upplysas om risken för myopati och uppmanas att utan dröjsmål rapportera oförklarlig smärta, ömhet eller svaghet i musklerna (se avsnitt 4.8).

I IMPROVE-IT randomiserades 18 144 patienter med kranskärslsjukdom och med AKS i sjukdomshistorien till antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg dagligen (n = 9 067) eller simvastatin 40 mg dagligen (n = 9 077). Under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år, var incidensen av myopati 0,2 % för ezetimib/simvastatin och 0,1 % för simvastatin. Myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller smärta med ett serum CK $\geq 10 \times \text{ULN}$ eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och < 10 x ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1 % för ezetimib/simvastatin och 0,2 % för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller smärta med ett serum CK $\geq 10 \times \text{ULN}$ med tecken på njurskada, $\geq 5 \times \text{ULN}$ och < 10 x ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK $\geq 10 000 \text{ IU/l}$ utan några tecken på njurskada (se avsnitt 4.8).

I en kontrollerad klinisk studie där över 9 000 patienter med kronisk njursjukdom randomiserades till ezetimib 10 mg kombinerat med simvastatin 20 mg dagligen (n = 4 650) eller placebo (n = 4 620) (uppföljningsperiod i median 4,9 år) var incidensen av myopati/rabdomyolys 0,2 % för ezetimib kombinerat med simvastatin och 0,1 % för placebo (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik 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 pediatrika patienter < 10 år (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

Fibrater

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

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

Ciklosporin

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

Antikoagulantia

Om Ezetimib Medical Valley ges under pågående behandling med warfarin, någon annan antikoagulant i kumaringruppen eller fluindion, ska INR (International Normalised Ratio) följas på behörigt sätt (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prekliniska studier har visat att ezetimib inte inducerar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450 (CYP)-enzymerna. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ezetimib och läkemedel som är kända för att metaboliseras av cytokrom P450 1A2-, 2D6-, 2C8-, 2C9- och 3A4- eller N-enzymernas 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 medelvärdet för ytan under tids-

koncentrationskurvan (AUC) för ezetimib med cirka 55 %. Den ytterligare sänkningen av LDL-C (low density lipoprotein cholesterol) genom tillägg av ezetimib till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Fibrater

Hos patienter som behandlas med fenofibrat och Ezetimib Medical Valley 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 Medical Valley och fenofibrat, ska 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 kolesterolutsläppet i gallan, vilket kan leda till kolelitiasis. I djurstudier ökade ezetimib i några fall kolesterolhalten i gallan, men inte i alla djurarter (se avsnitt 5.3). En litogen risk förenad med terapeutisk användning av Ezetimib Medical Valley 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 iaktas när Ezetimib Medical Valley sätts in hos patienter som står på ciklosporin.

Ciklosporinkoncentrationen ska följas hos patienter som får Ezetimib Medical Valley 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 hos patienter som fått ezetimib i tillägg till warfarin eller fluindion. Om ezetimib ges under pågående behandling med warfarin eller något annat antikoagulantium i kumaringruppen, ska INR följas på behörigt sätt (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ezetimib Medical Valley givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning (se

avsnitt 4.3). Se produktresumén för den aktuella statinen.

Graviditet

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar (kliniska studier samt erfarenhet efter marknadsintroduktion)

I kliniska studier under upp till 112 veckor administrerades 10 mg ezetimib dagligen ensamt till 2 396 patienter, tillsammans med en statin till 11 308 patienter och tillsammans med fenofibrat till 185 patienter. Biverkningarna var vanligtvis milda och övergående. Den totala förekomsten av rapporterade biverkningar var jämförbar mellan ezetimib och placebo.

Antalet utsättningar på grund av biverkningar var jämförbara för ezetimib och placebo.

Ezetimib givet ensamt eller tillsammans med en statin:

Följande biverkningar observerades hos patienter som fick ezetimib ensamt (n = 2 396) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick placebo (n = 1 159). Dessa biverkningar har även observerats hos patienter som fick ezetimib tillsammans med en statin (n = 11 308) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick en statin ensamt (n = 9 361). Biverkningar efter godkännandet av läkemedlet erhöles från rapporter om ezetimib givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin. Biverkningar som observerats i kliniska studier av ezetimib (som monoterapi eller samtidigt administrerat med statin) eller ezetimib som rapporterats från användning efter marknadsföring antingen administrerat ensamt eller tillsammans med statin anges i tabell 1. Dessa reaktioner presenteras efter organklass och efter frekvens.

Frekvenserna har definierats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1.
Biverkningar

Organsystem Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	trombocytopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	överkänslighet inkluderande hudutslag, urtikaria, anafylaxi och angioödem

Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	minskad aptit
Psykiska störningar	
Ingen känd frekvens	depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	parestesi
Ingen känd frekvens	yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga	blodvallning, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	hosta
Ingen känd frekvens	dyspné
Magtarmkanalen	
Vanliga	buksmärta, diarré, flatulens
Mindre vanliga	dyspepsi, gastroesofagal reflux, illamående, muntorrhet, gastrit
Ingen känd frekvens	pankreatit, förstoppning
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	hepatit, kolelithiasis, kolecystit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	klåda, utslag, urtikaria
Ingen känd frekvens	<i>Erythema multiforme</i>
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Vanliga	myalgi
Mindre vanliga	artralgi, muskelsvagheter, nacksmärta, ryggvärk, muskelsvaghet, smärta i extremiteter
Ingen känd frekvens	myopati/rabdomyolys (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	trötthet
Mindre vanliga	bröstsmärta, smärta, asteni, perifert ödem
Undersökningar	
Vanliga	förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT
Mindre vanliga	förhöjt CK, förhöjt gammaglutamyltransferasvärde, onormala leverfunktionstester

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 (≥ 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 CK (≥ 10 gånger ULN). Inga fall av myopati rapporterades.

I en separat studie på ungdomar (i åldern 10 till 17 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 248) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) hos 3 % (4 patienter) i gruppen med ezetimib givet tillsammans med simvastatin jämfört med 2 % (2 patienter) i gruppen med simvastatin i monoterapi. För förhöjda värden av kreatinkinaser (≥ 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 kranskärslsjukdom som har AKS i sjukdomshistorien

I IMPROVE-IT-studien (se avsnitt 5.1), som omfattade 18 144 patienter som behandlades med antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9 067; varav 6 % var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n = 9 077; varav 27 % var upptitrerade till simvastatin 80 mg), var säkerhetsprofilen likartad under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % hos patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin och 10,1 % hos patienter som behandlades med simvastatin. Incidensen av myopati var 0,2 % för ezetimib/simvastatin och 0,1 % för simvastatin. Myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK $\geq 10 \times$ ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och $< 10 \times$ ULN.

Incidensen av rabdomyolys var 0,1 % för ezetimib/simvastatin och 0,2 % för simvastatin. Rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum CK $\geq 10 \times$ ULN med tecken på njurskada, $\geq 5 \times$ ULN och $< 10 \times$ ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK $\geq 10 000$ IU/l utan några tecken på njurskada. Förekomsten av upprepade transaminasstegringar ($\geq 3 \times$ 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 % hos patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin respektive 9,5 % hos patienter som behandlades med simvastatin.

Patienter med kronisk njursjukdom

I SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (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 ($> 3 \times$ ULN) förekom hos 0,7 % av patienterna behandlade med ezetimib kombinerat med simvastatin jämfört med 0,6 % av patienterna som fick placebo. I den här studien var det ingen statistisk signifikant ökning av incidensen för pre-specifierade biverkningar, inklusive cancer (9,4 % för ezetimib kombinerat med simvastatin, 9,5 % för placebo), hepatit, kolecystektomi, gallstenskomplikationer eller pankreatit.

Laboratorievärden

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

som behandlades med ezetimib givet tillsammans med en statin och 0,4 % hos patienter som endast behandlades med en statin. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymptomatiska och utan tecken på kolestas. De återgick till utgångsvärdet efter avbruten eller fortsatt behandling (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier rapporterades kreatinkinasvärden (CK) som var > 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
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], fibratderivat 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 för sin del minskar kolesterolsyntesen i levern, och tillsammans ger dessa olika verkningsmekanismer en kompletterande kolesterolsänkning. I en tvåveckors klinisk studie av 18 patienter med hyperkolesterolemi hämmade ezetimib absorptionen av intestinalt kolesterol med 54 % jämfört med placebo.

Farmakodynamisk effekt

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

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

Behandling med ezetimib tillsammans med statiner minskar risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärslsjukdom 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 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 (end point) 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 steroidhormoner.

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

Effekten av denna surrogatmarkör på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är fortfarande inte visad.

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

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

Pediatrik population

I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie randomiserades 138 patienter (59 pojkar och 79 flickor) i åldern 6 till 10 år (med en genomsnittsalder på 8,3 år) med heterozygot familjär eller icke familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 3,74 och 9,92 mmol/l, till antingen

ezetimib 10 mg eller placebo under 12 veckor.

Vid vecka 12 sänkte ezetimib signifikant total-C (-21 % jämfört med 0 %), LDL-C (-28 % jämfört med -1 %), Apo-B (-22% jämfört med -1 %) och icke -HDL-C (-26% jämfört med 0 %) jämfört med placebo. Resultaten för de två behandlingsgrupperna var 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-värden (-17 % jämfört med -12 %, respektive +7 % jämfört med +6 %). Vecka 33 var resultaten överensstämmande med de för vecka 6 och signifikant fler patienter som fick ezetimib och 4 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 pediatrika patienter < 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 någon koronar revaskularisering minst 30 dagar efter randomisering) och icke-fatal stroke. Studien visade positiv effekt av kombinationsbehandling med ezetimib/simvastatin på det primära effektmåttet sammansatt av kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke

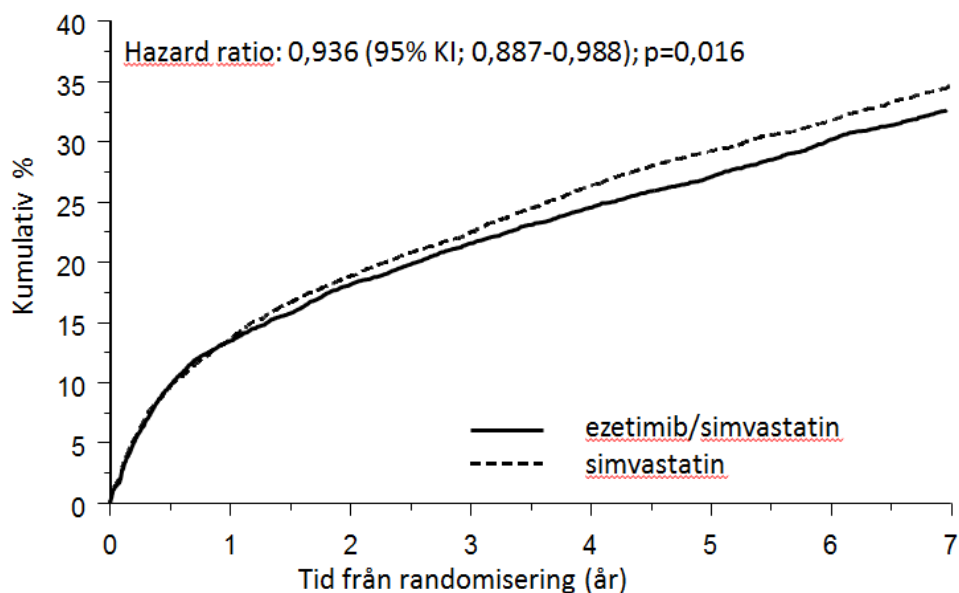
jämfört med behandling med enbart simvastatin (relativ riskreduktion på 6,4 %, $p = 0,016$). Det primära effektmåttet inträffade hos 2 572 av 9 067 patienter (7 års Kaplan-Meier [KM]-värde 32,72 %) i ezetimib/simvastatingruppen och 2 742 av 9 077 patienter (7 års KM-värde 34,67 %) i gruppen med enbart simvastatin (se bild 1 och tabell 2).

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

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

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

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



Patienter i riskzonen

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

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

Resultat	Ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n=9 067)		Simvastatin 40 mg ^b (n=9 077)		Riskkvot HR (95% KI)	p-värde
	n	K-M% ^c	n	K-M% ^c		
Primärt sammansatt effektmått						
(Kardiovaskulär död, allvarliga kardiovaskulära händelser och icke-fatal stroke)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundärt sammansatt effektmått						
Död i kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, akut koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Allvarliga kardiovaskulära händelser, icke-fatal stroke, död (alla orsaker)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, instabil angina som krävde sjukhusinläggning, någon revaskularisering, icke-fatal stroke	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)						
Kardiovaskulär död	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Allvarlig kardiovaskulär händelse						
- Icke-fatal hjärtinfarkt	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
- Instabil angina som krävde sjukhusinläggning	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
- Koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Icke-fatal stroke	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Alla hjärtinfarkter (fatal och icke-fatal)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
All stroke (fatal och icke-fatal)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
- Icke-hemorragisk stroked	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
- Hemorragisk stroke	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Död oberoende av orsak	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a6 % var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg.

^b27 % var upptitrerade till simvastatin 80 mg.

^cKaplan-Meier estimat vid 7 år.

^dinkluderar 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 (eGFR) i genomsnitt 26,5 ml/min/1,73 m². Det fanns inget lipid-inklusionskriterium. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 2,8 mmol/l (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 placebo-grupperna (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 placebo-gruppen 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 3. Ezetimib kombinerat med simvastatin minskade signifikant risken för stroke och revaskulariseringar. Det fanns statistiskt icke-signifikanta numeriska skillnader till fördel för ezetimib kombinerat med simvastatin, avseende icke-fatal hjärtinfarkt och hjärtdöd.

Tabell 3. Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i SHARP^a

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

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

^b Allvarlig aterosklerotisk händelse (aMAE) definierad som sammansättning av icke-fatal hjärtinfarkt, hjärtdöd, icke-hemorragisk stroke och någon 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.

Aortastenos

The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis study (SEAS) var en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie med en uppföljning i median på 4,4 år som genomfördes på 1 873 patienter med asymtomatisk aortastenos (AS), dokumenterad med Doppler-uppmätt maximal aortafloedehastighet 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-kärlsjukdom inkluderades. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till placebo eller kombinationen ezetimib (10 mg/dag) och simvastatin (40 mg/dag).

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ezetimib absorberas snabbt efter oralt intag och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid).

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås i medeltal inom 1 till 2 timmar för ezetimibglukuronid och 4 till 12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten av ezetimib kan inte fastställas, eftersom substansen är praktiskt taget olöslig i vattenbaserade medier lämpliga för injicering.

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

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

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för total ezetimib cirka 1,7 gånger högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 eller 6), än hos friska individer. I en 14-dagars studie med multipeldosering (10 mg dagligen) till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9), var medelvärdet för AUC för total ezetimib dag 1 och dag 14 ungefär 4 gånger högre än hos friska individer.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Då effekterna av ökad exponering för ezetimib är okänd hos patienter med måttligt eller kraftigt (Child-Pugh skala > 9) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

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

Kön

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Betydelsen av dessa data för människa är okänd. Risk för gallstensbildning som är associerad med den terapeutiska användningen av ezetimib kan inte uteslutas.

I studier där ezetimib och statiner gavs samtidigt observerades främst sådana toxiska effekter som vanligtvis kopplas till statiner. Vissa av de toxiska effekterna var mer framträdande än vad som observerats vid behandling med endast statiner. Detta anses bero på farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner

vid samtidig behandling. Inga sådana interaktioner förekom i de kliniska studierna. Myopati er 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 karcinogenicitet med ezetimib var negativa.

Ezetimib påverkade inte han- eller honrättors 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 embryoletala effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Kopovidon
Kroskovidon
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckblister av transparent Triplex (PVC/PE/PVDC)/aluminium i förpackningar med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 112 eller 300 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34072

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.07.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.7.2021