

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetrol 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib.

Hjelpestoff(er):

Hver tablett inneholder 55 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

### 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til offwhite, kapselformet tablett preget med "414" på den ene siden.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

##### *Primær hyperkolesterolemi*

Ezetrol 10 mg tabletter gitt sammen med en HMG-CoA reduktasehemmer (statin), er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi, som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene.

Ezetrol monoterapi er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres.

##### *Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)*

Ezetrol gitt sammen med et statin, er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (for eksempel LDL-afereose).

##### *Homozygot sitosterolemi (Fytosterolemi)*

Ezetrol 10 mg tabletter er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med homozygot familiær sitosterolemi.

Gunstig effekt av Ezetrol på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet har ikke blitt påvist.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandling med Ezetrol.

Ezetrol gis oralt. Anbefalt dose er en Ezetrol 10 mg tablett daglig. Ezetrol kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat.

Når Ezetrol gis som tillegg til et statin, bør den angitte normale startdosen av det aktuelle statinet eller en allerede etablert høyere statindose videreføres. Doseringsanbefalingene for det aktuelle statinet bør sjekkes.

### ***Samtidig behandling med midler som øker utskillelsen av gallesyre***

Ezetrol bør gis enten  $\geq 2$  timer før eller  $\geq 4$  timer etter administrasjon av midler som øker utskillelsen av gallesyre (resiner).

### ***Eldre***

Ingen dosejustering kreves hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

### ***Barn og ungdom***

Behandlingen må settes i gang under oppsyn av spesialist.

Ungdom  $\geq 10$  år (pubertetsstadium: gutter: tanner stadium II og høyere, jenter: minst ett år etter menarke): Ingen dosejustering kreves (se pkt. 5.2). Klinisk erfaring hos barn og ungdom (9-17 år) er imidlertid begrenset.

Når Ezetrol gis samtidig med simvastatin følges doseringsanbefalingen for ungdom som angitt for simvastatin.

Barn  $< 10$  år: Ezetrol er ikke anbefalt til barn under 10 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

### ***Nedsatt leverfunksjon***

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 5 til 6). Behandling med Ezetrol anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child Pugh score 7 til 9) eller alvorlig (Child Pugh score  $> 9$ ) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

### ***Nedsatt nyrefunksjon***

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Når Ezetrol skal gis sammen med et statin, bør SPC for det aktuelle legemidlet konsulteres.

Behandling med Ezetrol gitt sammen med et statin er kontraindisert under graviditet og amming.

Ezetrol gitt sammen med et statin er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serum transaminaser.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Når Ezetrol skal gis sammen med et statin, henvises det til SPC for det aktuelle legemidlet.

### ***Leverenzymmer***

I kontrollerte studier med samtidig behandling av pasienter med Ezetrol og et statin, er det sett påfølgende økning i transaminaser ( $\geq 3$  X øvre normalverdi [ULN]). Når Ezetrol gis samtidig med et statin, bør leverfunksjonsprøver tas ved oppstart av behandlingen og i henhold til anbefalingene for statinet (se pkt. 4.8).

### ***Skjelettmuskulatur***

Etter markedsføring av Ezetrol er tilfeller av myopati og rabdomyolyse rapportert. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med Ezetrol. Likevel er rabdomyolyse rapportert veldig sjelden når Ezetrol er tatt alene og når Ezetrol er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller er bekreftet ved kreatinfosfokinase (CPK) nivå > 10 ganger ULN må pasienter som tar Ezetrol, eventuelt statiner og andre av disse midlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. Alle pasienter som starter behandling med Ezetrol bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlig muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet (se pkt. 4.8).

### ***Nedsatt leverfunksjon***

Effekten av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Ezetrol anbefales derfor ikke til disse pasientene (se pkt. 5.2).

### ***Barn og ungdom (10 til 17 år)***

I en kontrollert klinisk studie, som inkluderte unge gutter (tanner stadium II eller høyere) og jenter minst ett år etter menarche, ble effekt og sikkerhet av Ezetrol gitt sammen med simvastatin hos pasienter fra 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi undersøkt.

I denne begrensede kontrollerte studien var det ingen påvist effekt på vekst eller pubertetsutvikling hos ungdommene, verken gutter eller jenter. Heller ingen effekt på lengden av menstruasjonssyklusen hos jenter ble sett. Effekt av ezetimib på vekst og pubertetsutvikling ved behandlingstid >33 uker er imidlertid ikke studert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhet og effekt av Ezetrol gitt sammen med doser av simvastatin høyere enn 40 mg daglig har ikke blitt undersøkt hos pasienter fra 10 til 17 år.

Ezetrol har ikke blitt studert hos pasienter under 10 år eller hos jenter før menarche (se pkt. 4.2 og 4.8).

Langtidseffekt av behandling med Ezetrol på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke utført hos pasienter under 17 år.

### ***Fibrater***

Sikkerhet og effekt av Ezetrol gitt sammen med fibrater er ikke fastslått.

Ved mistanke om cholelithiasis hos pasienter som bruker Ezetrol og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes (se pkt. 4.5 og 4.8).

### ***Ciklosporin***

Forsiktighet bør utvises når behandling med Ezetrol startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin. Konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres hos pasienter som bruker Ezetrol og ciklosporin (se pkt. 4.5).

### ***Antikoagulantia***

International Normalised Ratio (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis Ezetrol gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion (se pkt. 4.5).

### ***Hjelpetoffer***

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer som galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer cytokrom P450 legemiddelmetaboliserende enzymer. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som er kjent for å metaboliseres via cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller N-acetyltransferase.

I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til dapson, dekstrometorfan, digoksin, orale antikonseptiva (etinyløstradiol og levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administrasjon. Cimetidin gitt samtidig med ezetimib hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib.

**Antacida:** Samtidig administrasjon av antacida reduserte absorpsjonshastigheten for ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

**Kolestyramin:** Samtidig administrasjon av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med omtrent 55 %. Den økte reduksjonen av low-density lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) på grunn av tillegg av Ezetrol til kolestyramin kan derfor minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

**Fibrater:** Hos pasienter som bruker fenofibrat og Ezetrol, skal leger være oppmerksom på mulig risiko for cholelithiasis og galleblæresykdommer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ved mistanke om cholelithiasis hos pasienter som bruker Ezetrol og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes (se pkt. 4.8).

Ved samtidig bruk av fenofibrat eller gemfibrosil økte totalkonsentrasjonen av ezetimib beskjedent (henholdsvis omtrent 1,5 og 1,7 ganger).

Bruk av Ezetrol sammen med andre fibrater er ikke undersøkt.

Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallestein. I dyrestudier økte noen ganger ezetimib kolesterol i galleblærens galle, men ikke hos alle arter (se avsnitt 5.3). Risiko forbundet med gallestein ved terapeutisk bruk av Ezetrol kan ikke utelukkes.

**Statiner:** Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble sett når ezetimib ble gitt samtidig med atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin eller rosuvastatin.

**Ciklosporin:** I en studie med åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance >50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkelt 10 mg dose Ezetrol til en 3,4 ganger (fra 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe fra en annen studie (n=17) som brukte ezetimib alene. I en annen studie ble det sett en 12 ganger høyere eksponering for ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk ciklosporin og flere andre legemidler sammenlignet med parallelle kontroller hvor ezetimib ble brukt alene. I en "crossover" studie over to perioder fikk 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % av AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Forsiktighet bør utvises ved initiering av Ezetrol når ciklosporin brukes. Konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres hos pasienter som bruker Ezetrol og ciklosporin (se pkt. 4.4).

**Antikoagulantia:** I en studie med tolv friske voksne menn var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrasjon av ezetimibe (10 mg

en gang daglig). Etter markedsføring er det likevel rapportert om økt International Normalised Ratio (INR) hos pasienter som fikk Ezetrol i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetrol gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler som kumarin eller fluindion bør INR monitoreres hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

#### 4.6 Graviditet og amming

Ezetrol gitt sammen med et statin er kontraindisert ved graviditet og amming (se pkt. 4.3). Se SPC for det aktuelle statinet.

##### *Graviditet*

Ezetrol bør bare gis til gravide kvinner dersom det er absolutt påkrevet. Ingen kliniske data er tilgjengelig for bruk av Ezetrol under graviditet. Dyrestudier på bruk av ezetimib alene har ikke vist tegn på direkte eller indirekte skadelige effekter ved graviditet, på embryo-føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

##### *Amming*

Ezetrol bør ikke brukes under amming. Studier hos rotter har vist at ezetimib utskilles i morsmelk. Det er ikke kjent om ezetimib utskilles i human morsmelk.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Likevel bør man være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### *Kliniske studier*

I kliniske studier med opptil 112 ukers varighet ble Ezetrol 10 mg daglig gitt alene til 2396 pasienter sammen med et statin til 11308 pasienter eller med fenofibrat til 185 pasienter. Bivirkningene var vanligvis milde og forbigående. Total forekomst av bivirkninger var på samme nivå for Ezetrol som for placebo. Tilsvarende var andel pasienter som avbrøt studien på grunn av bivirkninger, sammenlignbar for Ezetrol og placebo.

##### Ezetrol gitt alene eller sammen med et statin:

Følgende legemiddelrelaterte bivirkninger ble observert hos pasienter som ble behandlet med Ezetrol (N=2396) og med større forekomst enn placebo (N=1159) eller hos pasienter som ble behandlet med Ezetrol sammen med et statin (N=11308) og med større forekomst enn et statin gitt alene (N=9361):

Frekvensen er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ).

<b>Ezetrol monoterapi</b>		
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Frekvens</b>
Undersøkelser	økt ALT og/eller AST, økt blod CPK, økt gamma-glutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hoste	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	abdominalmerter, diaré, flatulens,	vanlige
	dyspepsi, gastrooesophageal refluks sykdom, kvalme	mindre vanlige

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	arthralgi, muskelkramper, nakkesmerter	mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	reduert appetitt	mindre vanlige
Karsykdommer	hetetokter, hypertensjon	mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue	vanlige
	brystsmerte, smerte	mindre vanlige
<b>Tilleggsbivirkninger med Ezetrol gitt sammen med et statin</b>		
<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Frekvens</b>
Undersøkelser	økt ALT og/eller AST	vanlige
Nevrologiske sykdommer	hodepine	vanlige
	paraesthesia	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	tørr munn, gastritt	mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	kløe, utslett, urtikaria	mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	myalgi	vanlige
	ryggsmerter, muskel svakhet, smerter i ekstremitene	mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni, perifer ødem	mindre vanlige

#### Ezetrol gitt sammen med fenofibrat:

Gastrointestinale sykdommer: abdominalsmerter (vanlige).

I en multisenter, dobbelblind og placebokontrollert klinisk studie hos pasienter med kombinert hyperlipidemi ble 625 pasienter behandlet opptil 12 uker og 576 opptil ett år. I denne studien ble 172 pasienter ferdig med 12 ukers behandling med Ezetrol og fenofibrat, og 230 pasienter behandlet med Ezetrol og fenofibrat (inkludert 109 som brukte Ezetrol alene de 12 første ukene) fullførte ett år med behandling. Dette studiet var ikke designet for å sammenligne grupper med sjeldne bivirkninger. Økning i forekomsten (95 % konfidensintervall) av klinisk betydningsfulle stigninger ( $>3$  X ULN, påfølgende) i serum transaminaser var 4,5 % (1.9, 8.8) og 2,7 % (1.2, 5.4) for henholdsvis fenofibrat monoterapi og Ezetrol gitt sammen med fenofibrat justert for eksponering av behandlingen. Tilsvarende økning i forekomsten av operativ åpning av galleblæren var 0,6 % (0.0, 3.1) og 1,7% (0.6, 4.0) for henholdsvis fenofibrat monoterapi og Ezetrol gitt sammen med fenofibrat (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Barn og ungdom (10 til 17 år)

I en studie med ungdommer (10 til 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n = 248), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ( $\geq 3$  X øvre normalverdi (ULN), påfølgende) sett hos 3 % (4 pasienter) av pasientene i ezetimib/simvastatin-gruppen sammenlignet med 2 % (2 pasienter) i simvastatin monoterapi-gruppen. For økning i CPK ( $\geq 10$  X øvre normalverdi (ULN)) var tallene henholdsvis 2 % (2 pasienter) og 0 %. Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

Denne studien var ikke egnet for sammenligning av sjeldne bivirkninger.

#### Laboratorieverdier:

I kontrollerte kliniske studier med monoterapi var insidensen av klinisk betydningsfulle stigninger i serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT  $\geq 3$  X øvre normalverdi (ULN), påfølgende) den samme for Ezetrol (0,5 %) og placebo (0,3 %). I studier med kombinasjonsbehandling var insidensen 1,3 % for pasienter behandlet med Ezetrol og et statin samtidig, og 0,4 % for pasienter behandlet med et statin alene. Disse stigningene var vanligvis asymptomatiske, ikke forbundet med kolestase og gikk tilbake til utgangsverdien etter seponering av behandlingen eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble CPK $>10$  X ULN rapportert hos 4 av 1674 (0,2 %) pasienter som fikk Ezetrol alene mot 1 av 786 (0,1 %) pasienter som fikk placebo og hos 1 av 917 (0,1 %) pasienter som fikk

Ezetrol samtidig med et statin mot 4 av 929 (0,4%) pasienter gitt et statin alene. Det var ikke flere med myopati og rbdomyolyse forbundet med Ezetrol sammenlignet med relevante kontrollgrupper (placebo eller statin alene) (se pkt 4.4).

### **Erfaring etter markedsføring**

I tillegg er følgende bivirkninger rapportert etter markedsføring. På grunn av at disse bivirkningene er identifisert fra spontane rapporter er deres virkelige frekvens ikke kjent og kan ikke bli estimert.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: trombocytopeni

Nevrologiske sykdommer: svimmelhet, paresthesia

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: dyspnoe

Gastrointestinale sykdommer: pankreatitt, forstoppelse

Hud- og underhudssykdommer: erythema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: myalgi, myopati/rbdomyolyse (se pkt.4.4)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: asteni

Forstyrrelser i immunsystemet: hypersensitivitet inkludert utslett, urtikaria, anafylaksi og angioødem

Sykdommer i lever og galle veier: hepatitt, gallestenssykdom, betennelse i galleblæren

Psykiatriske lidelser: depresjon

## **4.9 Overdosering**

I kliniske studier ble administrasjon av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske individer i inntil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i inntil 56 dager, generelt godt tolerert. I dyr ble det ikke sett toksisitet etter enkle orale doser på 5000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3000 mg/kg hos hunder.

Noen få tilfeller av overdosering med Ezetrol er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10A X09

Ezetrol tilhører en ny klasse lipidsenkende midler som selektivt hemmer absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. Ezetrol er oralt aktiv og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statine, midler som øker utskillelsen av gallesyre [resiner], fibrater og plantestanoler). Det molekylære målet for ezetimib er sterol transportøren, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren. Sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2 ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet Ezetrol absorpsjonen av kolesterol fra tarmen med 54 % sammenlignet med placebo.

En rekke prekliniske studier er utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [<sup>14</sup>C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallesyrer, progesteron, etinyløstradiol eller fettløselige vitaminer (A og D).

Epidemiologiske studier har vist at kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er direkte relatert til nivåene av totalkolesterol og LDL-kolesterol, og inverst relatert til nivåene av HDL-kolesterol. Gunstig effekt av Ezetrol på kardiovaskulær sykkelighet og dødelighet har ikke blitt påvist.

### ***KLINISKE STUDIER***

I kontrollerte kliniske studier førte Ezetrol, enten som monoterapi eller gitt sammen med et statin, til signifikant reduksjon av forhøyet totalkolesterol, low-density lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider (TG) og økning av high-density lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) hos pasienter med hyperkolesterolemi.

#### ***Primær hyperkolesterolemi***

I en dobbeltblind, placebokontrollert, 8 ukers studie ble 769 pasienter med hyperkolesterolemi som allerede ble behandlet med statin monoterapi, og som ikke hadde nådd målene for LDL-kolesterol i National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl], avhengig av utgangsverdiene), randomisert til behandling med enten Ezetrol 10 mg eller placebo i tillegg til sin pågående statinbehandling.

Blant statinbehandlede pasienter som ikke hadde nådd målet for LDL-kolesterol ved studiestart (ca. 82 %), ble målet for LDL-kolesterol ved studieslutt oppnådd av signifikant flere pasienter randomisert til Ezetrol sammenlignet med pasienter randomisert til placebo (henholdsvis 72 % og 19 %). Tilsvarende LDL-reduksjoner var signifikant forskjellig (henholdsvis 25 % for Ezetrol og 4 % for placebo). I tillegg ble totalkolesterol, Apo B og TG signifikant redusert og HDL økt når Ezetrol ble gitt som tillegg til pågående statinbehandling, sammenlignet med placebo. Ezetrol eller placebo i tillegg til statinbehandling reduserte median C-reaktivt protein med henholdsvis 10 % eller 0 % fra utgangsverdiene.

I to dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte, 12 ukers studier med 1719 pasienter med primær hyperkolesterolemi, førte Ezetrol 10 mg til en signifikant reduksjon i totalkolesterol (13 %), LDL-kolesterol (19 %), Apo B (14 %) og TG (8 %) og økning i HDL-kolesterol (3 %) sammenlignet med placebo. I tillegg hadde Ezetrol ingen effekt på plasmakonsentrasjonene av de fettløselige vitaminene A, D og E, ingen effekt på protrombintid og, i likhet med andre lipidsenkende midler, påvirket Ezetrol ikke adrenokortikal produksjon av steroidhormoner.

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (ENHANCE), ble 720 pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi randomisert til å ta ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg (n=357) eller simvastatin 80 mg (n=363) i 2 år. Det primære målet for studien var å undersøke effekten av kombinasjonsbehandling med ezetimib/simvastatin på halsarteriens intima-media tykkelse (IMT) sammenlignet med simvastatin som monoterapi. Det er enda ikke vist at surrogatmarkøren påvirker kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Det primære endepunktet, endring i gjennomsnittlig IMT for alle seks segmentene i halspulsåren, avvek ikke signifikant ( $p=0,29$ ) mellom de to behandlingsgrupper målt i B-modus ultralyd. Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg alene økte IMT med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058 mm i de 2 årene studien varte (gjennomsnittelig halspulsåre IMT var ved baseline henholdsvis 0,68 mm og 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg reduserte LDL-C, total-C, Apo B og TG signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning for HDL-C var lik for de to behandlingsgruppene. Bivirkninger rapportert for ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil.

#### ***Kliniske studier hos barn og ungdom (10 til 17 år)***

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie ble 142 gutter (tanner stadium II og høyere) og 106 jenter etter menarche i alderen 10-17 år (gjennomsnittlig alder 14,2 år) med heterozygot familiær

hyperkolesterolemi (HeFH) med baseline LDL-kolesterol nivåer mellom 4,1 og 10,4 mmol/L randomisert til enten 10 mg Ezetrol gitt sammen med simvastatin (10, 20 eller 40 mg) eller bare simvastatin (10, 20 eller 40 mg) i 6 uker, Ezetrol gitt sammen med 40 mg simvastatin eller bare 40 mg simvastatin i de påfølgende 27 ukene og åpen studie med Ezetrol gitt sammen med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i de påfølgende 20 ukene.

Ezetrol gitt sammen med simvastatin (alle doser) reduserte etter 6 uker signifikant total kolesterol (38 % versus 26 %), LDL-kolesterol (49 % versus 34 %), Apo B (39 % versus 27 %) og ikke-HDL-kolesterol (47 % versus 33 %) sammenlignet med bare simvastatin (alle doser). Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbar for TG og HDL-kolesterol (henholdsvis -17 % versus -12 % og +7 % versus +6 %). I uke 33 var resultatene i overensstemmelse med resultatene fra uke 6 og signifikant flere pasienter som fikk Ezetrol og 40 mg simvastatin (62 %) oppnådde NCEP American Academy of Pediatrics (AAP) sitt ideal mål (<2,8 mmol/L [110 mg/dL]) for LDL-kolesterol sammenlignet med de pasientene som fikk simvastatin 40 mg (25 %). I uke 53, på slutten av den åpne forlengelsen av studien, var effektene på lipidparametrene opprettholdt.

Sikkerhet og effekt av Ezetrol gitt sammen med doser av simvastatin høyere enn 40 mg daglig er ikke undersøkt hos pasienter fra 10 til 17 år. Langtidseffekt av behandling med Ezetrol på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke utført hos pasienter under 17 år.

### ***Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)***

En dobbeltblind, randomisert, 12 ukers studie inkluderte 50 pasienter med en klinisk og/eller genotypisk diagnose på HoFH og som allerede fikk atorvastatin eller simvastatin (40 mg), med eller uten samtidig LDL-aferease. Ezetrol gitt sammen med atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) ga en signifikant reduksjon av LDL-kolesterol på 15 % sammenlignet med å øke dosen av simvastatin eller atorvastatin monoterapi fra 40 til 80 mg.

### ***Homozygot sitosterolemi (fytoosterolemi)***

I en dobbeltblind, placebokontrollert, 8 ukers studie ble 37 pasienter med homozygot sitosterolemi randomisert til enten Ezetrol 10 mg (n=30) eller placebo (n=7). Noen pasienter fikk annen behandling (f. eks. statiner, resiner). Ezetrol ga en signifikant reduksjon av de to hovedplantesterolene sitosterol og campesterol, med henholdsvis 21 % og 24 % fra utgangsverdien. Effekten av redusert sitosterol på morbiditet og mortalitet i denne pasientgruppen er ikke kjent.

### ***Aortastenose***

Studien "Simvastatin og ezetimib ved behandling av aortastenose (SEAS)" var en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert studie med median varighet på 4,4 år gjennomført hos 1873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert med Doppler-måling av peak flow hastighet i område 2,5 til 4,0 m/s i aorta. Bare pasienter man antok ikke trengte statinbehandling for å redusere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdomsrisiko ble inkludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til placebo eller kombinasjonen ezetimib 10 mg og simvastatin 40 mg daglig.

Det primære endepunktet var sammensatt av viktige kardiovaskulære hendelser (MCE) som kardiovaskulær død, utskifting av aortaventiler (AVR), kongestiv hjertesvikt (CHF) på grunn av utvikling av aortastenose, ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronararterie bypass operasjon (CABG), perkutan koronar intervensjon (PCI), sykehusinnleggelse på grunn av ustabil angina og ikke-blødende slag. De viktigste sekundære endepunktene var sammensatt av undergrupper av hendelseskategoriene for det primære endepunktet.

Sammenlignet med placebo reduserte ikke ezetimib/simvastatin 10/40 mg signifikant risikoen for MCE. Det primære resultatet forekom hos 333 pasienter (35,3 %) i ezetimib-/simvastatingruppen og hos 355 pasienter (38,2 %) i placebogruppen (risikoratio i ezetimib-/simvastatingruppen, 0,96; 95 % konfidensintervall, 0,83 til 1,12, p=0,59). Utskifting av aortaventiler ble utført hos 267 pasienter (28,3 %) i ezetimib/simvastatin gruppen og hos 278 pasienter (29,9 %) i placebogruppen (risikoratio 1,00; 95 % CI, 0,84 til 1,18; p=0,97). Færre pasienter hadde ischemisk kardiovaskulære hendelser i

ezetimib-/simvastatingruppen (n=148) enn i placebogruppen (n=187) (risikoratio 0,78 %; 95 % CI, 0,63 til 0,97; p=0,02). Hovedsakelig på grunn av mindre antall pasienter som gjennomgikk koronararterie bypass operasjon.

Cancer forekom oftere hos ezetimib-/simvastatingruppen (105 mot 70, p=0,01). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er usikker. I en meta-analyse som inneholder interimanalyser fra to store, langsiktige pågående studier med ezetimib/simvastatin (n=10319 aktivt behandlet, 10298 kontrollbehandlet, pasientår 18246 aktivt behandlet, 18255 kontrollbehandlet) var det ikke økt hyppighet av cancer (313 aktivt behandlet, 326 kontrollbehandlet); risikoratio 0,96; 95 % konfidensintervall, 0,82 til 1,12; p=0,61).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

**Absorpsjon:** Etter oral administrasjon blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C<sub>max</sub>) kommer innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes siden forbindelsen er praktisk talt uløselig i vandige media egnet for injeksjon.

Samtidig administrasjon av mat (fettrik eller fettfri kost) hadde ingen effekt på den orale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som Ezetrol 10 mg tabletter. Ezetrol kan administreres med eller uten mat.

**Distribusjon:** Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

**Metabolisme:** Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase II reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (en fase I reaksjon) er observert i alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderiverte forbindelsene påvist i plasma og utgjør henholdsvis omtrent 10 til 20 % og 80 til 90 % av det totale legemidlet i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er omtrent 22 timer.

**Eliminasjon:** Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-ezetimib (20 mg) til mennesker utgjorde total ezetimib omtrent 93 % av total radioaktivitet i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenvunnet i henholdsvis fæces og urin over en 10 dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporbare nivåer av radioaktivitet i plasma.

### *Spesielle pasientgrupper*

#### Barn

Absorpsjon og metabolisme av ezetimib er lik for barn og ungdom (10 til 18 år) og voksne. Med hensyn til total ezetimib er det ingen farmakokinetiske forskjeller mellom ungdom og voksne. Farmakokinetiske data hos barn <10 år er ikke tilgjengelig. Klinisk erfaring hos barn og ungdom omfatter pasienter med HoFH, HeFH eller sitosterolemi.

#### Eldre

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er omtrent 2 ganger høyere hos eldre (≥65 år) enn hos yngre (18 til 45 år). LDL-kolesterol-reduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med Ezetrol. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

#### Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkelt 10 mg dose med ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib med omtrent 1,7 ganger hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 5 eller 6) sammenlignet med friske personer. I en 14 dagers multippeldose studie (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 7 til 9) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib med

omtrent 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske individer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. På grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig (Child Pugh score >9) nedsatt leverfunksjon anbefales ikke Ezetrol til disse pasientene (se pkt. 4.4).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkelt 10 mg dose med ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom (n=8; gjennomsnittlig CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,5 ganger sammenlignet med friske individer (n=9). Dette resultatet anses ikke å ha klinisk betydning. Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ytterligere en pasient i denne studien (postrenal transplantasjon og flere forskjellige medikamenter, inklusive ciklosporin) hadde en 12 ganger økning i eksponering for total ezetimib.

#### Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er noe høyere (omtrent 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom kvinner og menn behandlet med Ezetrol. Ingen dosejustering er derfor nødvendig i forhold til kjønn.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyrestudier av kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib (≥0.03 mg/kg/dag) økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ett års studie hos hunder med doser opp til 300 mg/kg/dag, ikke sett noen økning i insidens av gallestein eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av Ezetrol kan ikke utelukkes.

I studier hvor ezetimib og statiner ble gitt samtidig, var de toksiske effektene som ble sett, i hovedsak de som typisk observeres i sammenheng med statiner. Noen av de toksiske effektene var mer uttalt enn det som er sett ved behandling med statiner alene. Dette skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Ingen slike interaksjoner forekom i de kliniske studiene. Myopati forekom hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn human terapeutisk dose (omtrent 20 ganger AUC nivået for statiner og 500 til 2000 ganger AUC nivået for de aktive metabolittene).

I en serie med *in vivo* og *in vitro* tester viste ezetimib, gitt alene eller sammen med statiner, ikke gentoksisk potensial. Langtids karsinogenforsøk med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter, og er heller ikke vist å være teratogent hos rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1000 mg/kg/dag. Samtidig behandling med ezetimib og statiner var ikke teratogen hos rotter. Hos drektige kaniner ble det sett et lavt antall skjelettdeformiteter (sammenvokste torakale og kaudale virvler, redusert antall kaudale virvler). Administrasjon av ezetimib sammen med lovastatin resulterte i embryoletale effekter

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Krysskarmellosenatrium  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon (K29-32)  
Natriumlaurylsulfat

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30°C.

Blisterpakning: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Hold boksen godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Endose avrivbare blisterpakninger av klar polyklortrifluoretylen/PVC forseglet til vinylovertrukket aluminium og forsterket med papir og polyester i pakninger på 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 eller 300 tabletter.

Gjennomtrykkings blisterpakninger av klar polyklortrifluoretylen/PVC forseglet til vinylovertrukket aluminium i pakninger på 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 eller 300 tabletter

Endose gjennomtrykkings blisterpakninger av klar polyklortrifluoretylen/PVC overtrukket aluminium i pakninger på på 50, 100 eller 300 tabletter.

HDPE boks med polypropylen lokk i pakning på 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD-SP Limited  
Hertford Road, UK-Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

MTnr. 02-1512

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

16. april 2003/12. november 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

2010-10-12