

Tekst på vedlagte preparatomtale refererer til godkjent tekst av 05.07.2013, og det er ikke foretatt andre endringer enn de som er merket.

Dato: 05.08.2013

Sign: Magnhild Samseth Schanche

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetrol 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 55 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

### 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til offwhite, kapselformet tablett, ca. 2,60 mm tykk, 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-aferease).

##### ***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 én 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).

#### ***Pediatrisk populasjon***

Behandlingen må settes i gang under oppsyn av spesialist.

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

Når Ezetrol gis samtidig med statin følges doseringsanbefalingen for barn som angitt for statinet.

Barn  $> 6$  og  $< 10$  år: Det er begrenset data vedrørende sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Barn  $< 6$  år: Det er ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av Ezetrol i denne aldersgruppen.

#### ***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 noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Når Ezetrol skal gis sammen med et statin, bør preparatomtalen 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 serumtransaminaser.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Når Ezetrol skal gis sammen med et statin, henvises det til preparatomtalen 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 ( $\geq 3 \times$  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).

I en kontrollert klinisk studie hvor over 9000 pasienter med kronisk nyresykdom ble randomisert til å få Ezetrol 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620) (median oppfølging i 4,9 år), var forekomsten av påfølgende forhøyede verdier av transaminaser ( $\geq 3 \times$  ULN) 0,7 % for Ezetrol i kombinasjon med simvastatin og 0,6 % for placebo (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 svært 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 bekreftet ved kreatinfosfokinase-nivå (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).

I en klinisk studie hvor over 9000 pasienter med kronisk nyresykdom ble randomisert til å få Ezetrol 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg daglig (n=4650) eller placebo (n=4620) (median oppfølging i 4,9 år), var forekomsten av myopati/rabdomyolyse 0,2 % for Ezetrol i kombinasjon med simvastatin og 0,1 % for placebo. (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).

### ***Pediatrike pasienter (6 til 17 år)***

I en 12 ukers placebokontrollert klinisk studie ble effekt og sikkerhet av Ezetrol hos pasienter fra 6 til 10 år med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi undersøkt. Effekt av ezetimib ved behandlingstid  $> 12$  uker ble ikke undersøkt i denne aldersgruppen (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)

Ezetrol er ikke undersøkt hos pasienter yngre enn 6 år. (Se pkt. 4.2 og 4.8)

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.

Sikkerhet og effekt av Ezetrol gitt sammen med simvastatin er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter  $< 10$  år. (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 overvåkes hos pasienter som bruker Ezetrol og ciklosporin (se pkt. 4.5).

#### ***Antikoagulantia***

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

#### ***Hjelpestoffer***

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 med voksne.

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzymen. 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, deksametorfan, digoksin, orale antikonseptiva (etinylostradiol 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 lipoprotein-kolesterol med lav tetthet (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 enkeltdose på 10 mg Ezetrol til 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 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 av AUC for ciklosporin på 15 % (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 overvåkes 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 ezetimib (10 mg én 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 overvåkes hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Ezetrol gitt sammen med et statin er kontraindisert ved graviditet og amming (se pkt. 4.3).  
Se preparatomtalen 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 under drektighet har ikke vist tegn på direkte eller indirekte skadelige effekter 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 morsmelk hos mennesker.

##### *Fertilitet*

Ingen kliniske data er tilgjengelige på effekt av ezetimib på fertilitet hos mennesker. Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

#### **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 og erfaring etter markedsføring*

I kliniske studier av 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 høyere forekomst enn med placebo (N=1159) eller hos pasienter som ble behandlet med Ezetrol sammen med et statin (N=11308) og med større forekomst enn med et statin gitt alene (N=9361). Bivirkninger etter markedsføring er basert på rapporter vedrørende Ezetrol administrert alene eller med et statin.

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 ( $< 1/10,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| <b>Ezetrol monoterapi</b>                                         |                                                                                                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Organklassesystem</b>                                          | <b>Bivirkninger</b>                                                                             | <b>Frekvens</b> |
| Undersøkelser                                                     | økt ALAT og/eller ASAT, 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, gastroøsofageal refluks sykdom, kvalme                                                | Mindre vanlige  |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         | artralgi, muskelkramper, nakkesmerter                                                           | Mindre vanlige  |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer                      | redusert 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 ALAT og/eller ASAT                                                                          | Vanlige         |
| Nevrologiske sykdommer                                            | Hodepine                                                                                        | Vanlige         |
|                                                                   | Parestesi                                                                                       | 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         |
|                                                                   | ryggsmert, muskel svakhet, smerter i ekstremiteter                                              | Mindre vanlige  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på                               | asteni, perifert ødem                                                                           | Mindre vanlige  |

|                                                                |                                                                         |                 |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| administrasjonsstedet                                          |                                                                         |                 |
| <b>Erfaring etter markedsføring (med eller uten et statin)</b> |                                                                         |                 |
| <b>Organklasser</b>                                            | <b>Bivirkninger</b>                                                     | <b>Frekvens</b> |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                         | Trombocytopeni                                                          | Ikke kjent      |
| Nevrologiske sykdommer                                         | svimmelhet, parestesi                                                   | Ikke kjent      |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum         | Dyspné                                                                  | Ikke kjent      |
| Gastrointestinale sykdommer                                    | pankreatitt, forstoppelse                                               | Ikke kjent      |
| Hud- og underhudssykdommer                                     | erythema multiforme                                                     | Ikke kjent      |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                      | myalgi, myopati/rabdomyolyse (se pkt.4.4)                               | Ikke kjent      |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet      | Asteni                                                                  | Ikke kjent      |
| Forstyrrelser i immunsystemet:                                 | hypersensitivitet inkludert utslett, urtikaria, anafylaksi og angioødem | Ikke kjent      |
| Sykdommer i lever og galleveier                                | hepatitt, gallestenssykdom, betennelse i galleblæren                    | Ikke kjent      |
| Psykiatriske lidelser                                          | Depresjon                                                               | Ikke kjent      |

#### Ezetrol gitt sammen med fenofibrat:

Gastrointestinale sykdommer: abdominalsmerter (vanlige).

I en dobbelblind og placebokontrollert, klinisk multisenterstudie med 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 ( $>3 \times \text{ULN}$ , påfølgende) i serumtransaminaser 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).

#### Pediatriiske pasienter (6 til 17 år)

I en studie med pediatriiske pasienter (6 til 10 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi ( $n = 138$ ), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ( $\geq 3 \times$  øvre normalverdi (ULN), påfølgende) sett hos 1,1 % (1 pasient) av pasientene i ezetimibgruppen sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Det var ingen økning i CPK ( $\geq 10 \times$  øvre normalverdi (ULN)). Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

I en separat studie med ungdommer (10 til 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi ( $n = 248$ ), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ( $\geq 3 \times$  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 ( $\geq 10 \times$  øvre normalverdi (ULN)) var tallene henholdsvis 2 % (2 pasienter) og 0 %. Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

Disse studiene var ikke egnet for sammenligning av sjeldne bivirkninger.

#### **Pasienter med kronisk nyresykdom**

I SHARP-studien ("the Study of Heart and Renal Protection") (se pkt. 5.1), som omfattet over 9000 pasienter behandlet med en bestemt dose Ezetrol 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg

daglig (n=4650) eller placebo (n=4620), var sikkerhetsprofilene sammenlignbare over en median oppfølgingsperiode på 4,9 år. I denne studien ble kun alvorlige bivirkninger og seponering på grunn av eventuelle bivirkninger registrert. Hyppighet av seponering på grunn av bivirkninger var sammenlignbar (10,4 % hos pasienter behandlet med Ezetrol i kombinasjon med simvastatin, 9,8 % hos pasienter behandlet med placebo). Forekomsten av myopati/rabdomyolyse var 0,2 % hos pasienter behandlet med Ezetrol i kombinasjon med simvastatin og 0,1 % hos pasienter behandlet med placebo. Påfølgende forhøyede transaminaseverdier ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) forekom hos 0,7 % av pasientene som ble behandlet med Ezetrol i kombinasjon med simvastatin sammenlignet med 0,6 % av pasientene som ble behandlet med placebo. I denne studien var det ingen statistisk signifikant økning i forekomsten av pre-spesifiserte bivirkninger, inkludert kreft (9,4 % for Ezetrol i kombinasjon med simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitt,olecystektomi eller komplikasjoner av gallesten eller pankreatitt.

#### Laboratorieverdier:

I kontrollerte kliniske studier med monoterapi var insidensen av klinisk betydningsfulle stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT  $\geq 3 \times$  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 $>10 \times \text{ULN}$  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 rabdomyolyse forbundet med Ezetrol sammenlignet med relevante kontrollgrupper (placebo eller statin alene) (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **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. Hos dyr ble det ikke sett toksisitet etter orale enkeltdoser 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 statiner, midler som øker utskillelsen av gallesyre [resiner], fibrater og plantestanoler). Det molekylære målet for ezetimib er steroltransportøren, 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 nivået 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, lipoprotein-kolesterol med lav tetthet (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider (TG) og økning av lipoprotein-kolesterol med høy tetthet (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 for 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 (gjennomsnittlig 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 pediatriske pasienter (6 til 17 år)***

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie ble 138 pasienter (59 gutter og 79 jenter) i alderen 6 - 10 år (gjennomsnittlig alder 8,3 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi (HeFH) med baseline LDL-kolesterolnivå mellom 3,74 og 9,92 mmol/l randomisert til enten 10 mg Ezetrol eller placebo i 12 uker.

Etter 12 uker reduserte Ezetrol signifikant totalkolesterol (-21 % versus 0 %), LDL-kolesterol (-28 % versus -1 %), Apo B (-22 % versus -1 %) og ikke-HDL-kolesterol (-26 % versus 0 %) sammenlignet med placebo. Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbar for TG og HDL-kolesterol (henholdsvis -6 % versus +8 % og +2 % versus +1 %).

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-nivå 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) ga etter 6 uker signifikant redusert totalkolesterol (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 idealmål (< 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. Sikkerhet og effekt av Ezetrol gitt sammen med simvastatin er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter < 10 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, 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 (fytosterolemi)***

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.

### ***Forebygging av større vaskulære hendelser ved kronisk nyresykdom (CKD)***

SHARP-studien var en multinasjonal, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind studie utført på 9438 pasienter med kronisk nyresykdom hvor en tredjedel av disse var i dialyse ved baseline. Totalt ble 4650 pasienter allokert til en bestemt dose med Ezetrol 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg og 4620 til placebo, med median oppfølging i 4,9 år. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 62 år, hvor 63 % var menn, 72 % var hvite, 23 % diabetikere, og hvor de som ikke var i dialyse hadde en gjennomsnittlig estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Det var ingen inklusjonskriterier for lipider. Gjennomsnittlig LDL-C ved baseline var 108 mg/dl. Etter ett år, inkludert pasienter som ikke lenger tok studiemedisin, ble LDL-C redusert med 26 % i forhold til placebo med simvastatin 20 mg alene og 38 % med Ezetrol 10 mg i kombinasjon med simvastatin 20 mg.

SHARP- protokollens spesifiserte primære sammenligning var en intention-to-treat analyse av "alvorlige vaskulære hendelser" (Major vascular events = MVE; definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI) eller hjerterelatert død, slag eller uspesifisert revaskulariserings prosedyre) bare hos de pasientene som i starten ble randomisert til Ezetrol i kombinasjon med simvastatin (n=4193) eller placebogruppene (n=4191). Sekundære analyser inkluderte den samme sammensetningen analysert for hele kohorten randomisert (ved studie baseline eller etter ett år) til Ezetrol i kombinasjon med simvastatin (n=4650) eller placebo (n=4620) i tillegg til analyser av komponentene av denne sammensetningen.

Analysen av det primære endepunktet viste at Ezetrol i kombinasjon med simvastatin signifikant reduserte risikoen av alvorlige vaskulære hendelser (749 pasienter med hendelser i placebogruppen mot 639 i gruppen med Ezetrol i kombinasjon med simvastatin) med en relativ risikoreduksjon på 16 % (p=0,001).

Studiedesignet åpnet likevel ikke opp for et separat effektbidrag av enkeltkomponenten ezetimib på den signifikante risikoreduksjonen av alvorlige vaskulære hendelser hos pasienter med CKD.

De individuelle komponentene av MVE hos alle randomiserte pasienter er presentert i tabell 2. Ezetrol i kombinasjon med simvastatin reduserte signifikant risikoen for slag og uspesifisert revaskularisering med ikke-signifikant, numerisk forskjell i favør av Ezetrol i kombinasjon med simvastatin for ikke-dødelig MI og hjerterelatert død.

**Tabell 2**

**Alvorlige vaskulære hendelser sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i SHARP<sup>a</sup>**

| Resultat                                                | Ezetrol<br>10 mg i<br>kombinasjon<br>med<br>simvastatin<br>20 mg<br>(n=4650) | Placebo<br>(n=4620) | Risikoratio<br>(95% KI) | P-verdi |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------|
| Alvorlige vaskulære hendelser                           | 701 (15,1%)                                                                  | 814 (17,6%)         | 0,85 (0,77-0,94)        | 0,001   |
| Ikke-dødelig MI                                         | 134 (2,9%)                                                                   | 159 (3,4%)          | 0,84 (0,66-1,05)        | 0,12    |
| Hjarterelatert død                                      | 253 (5,4%)                                                                   | 272 (5,9%)          | 0,93 (0,78-1,10)        | 0,38    |
| Alle typer slag                                         | 171 (3,7%)                                                                   | 210 (4,5%)          | 0,81 (0,66-0,99)        | 0,038   |
| Iskemisk slag                                           | 131 (2,8%)                                                                   | 174 (3,8%)          | 0,75 (0,60-0,94)        | 0,011   |
| Hemoragisk slag                                         | 45 (1,0%)                                                                    | 37 (0,8%)           | 1,21 (0,78-1,86)        | 0,40    |
| Uspesifisert revaskularisering                          | 284 (6,1%)                                                                   | 352 (7,6%)          | 0,79 (0,68-0,93)        | 0,004   |
| Alvorlige aterosklerotiske hendelser (MAE) <sup>b</sup> | 526 (11,3%)                                                                  | 619 (13,4%)         | 0,83 (0,74-0,94)        | 0,002   |

<sup>a</sup>Intention-to-treat analyse av alle SHARP-pasienter randomisert til Ezetrol i kombinasjon med simvastatin eller placebo enten ved baseline eller etter ett år

<sup>b</sup>MAE: definert som sammensetningen av ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronar død, ikke-blødende slag eller uspesifisert revaskularisering

Den absolutte reduksjonen i LDL-kolesterol som ble oppnådd med Ezetrol i kombinasjon med simvastatin var lavere blant pasienter med lavere baseline LDL-C (< 2,5 mmol/l) og pasienter i dialyse ved baseline enn andre pasienter, og tilsvarende var risikoreduksjonen i disse to gruppene svekket.

### **Aortastenose**

Studien "Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS)" var en dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie med median varighet på 4,4 år gjennomført hos 1873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert med Doppler-måling av maksimal gjennomstrømningshastighet i området 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, koronar 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-/simvastatin-gruppen og hos 355 pasienter (38,2 %) i placebogruppen (risikoratio i ezetimib-/simvastatin-gruppen, 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 iskemisk kardiovaskulære hendelser i

ezetimib-/simvastatin-gruppen (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 koronar bypass-operasjon.

Kreft forekom oftere hos ezetimib-/simvastatin-gruppen (105 mot 70, p=0,01). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er usikker. Det var ingen forskjell i antall totale pasienter med enhver tilfelle av kreft (438 i ezetimib/simvastatin mot 439 i placebogruppen) i den større SHARP-studien og dermed kunne ikke funnene i SEAS-studien verifiseres av SHARP.

## 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>) nås 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.

**Biotransformasjon:** 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*

#### Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken for ezetimib er lik for barn  $\geq 6$  år og voksne. Farmakokinetiske data for barn  $< 6$  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 ( $\geq 65$  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 enkeltdose på 10 mg 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 flerdosestudie (10 mg daglig) med pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 7 til 9) var gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 4 ganger høyere 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 enkeltdose på 10 mg ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom (n=8; gjennomsnittlig CrCl  $\leq 30$  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 dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ytterligere én pasient i denne studien (postrenal transplantasjon og flere forskjellige medikamenter, inklusive ciklosporin) hadde 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 ( $\geq 0,03$  mg/kg/dag) økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ettårsstudie med hunder med doser opptil 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 terapeutisk dose til mennesker (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. Langvarige karsinogenitetsstudier 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 teratogent 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)**

Avrivbare endose-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.

Gjennomtrykkspakninger (blister) 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 gjennomtrykkspakninger (blister) av klar polyklortrifluoretylen/PVC overtrukket aluminium i pakninger på 50, 100 eller 300 tabletter.

HDPE-boks med polypropylenlokk i pakning på 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Storbritannia

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

02-1512

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

16. april 2003 / 17. oktober 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

20.09.2013

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens Legemiddelverk.