

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ezetimib Medical Valley 10 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg af ezetimíbi.

Hjálparefni með þekktu verkun:

Hver tafla inniheldur 64 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar eða beinhvítar, kringlóttar, ávalar töflur, u.þ.b. 6 mm í þvermál.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Frumkomin kólesterólhækkun (Primary Hypercholesterolaemia)

Ezetimib Medical Valley gefið samhliða HMG-CoA afoxunarmiðlahemli (statíni) er ætlað ásamt ákveðnu mataræði fyrir sjúklinga með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia) og kólesterólhækkun sem ekki er ættgeng (non-familial hypercholesterolaemia) og ekki er hægt að meðhöndla með statíni á viðeigandi hátt.

Ezetimib Medical Valley einlyfjameðferð, er ætluð ásamt ákveðnu mataræði fyrir sjúklinga með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia) og kólesterólhækkun sem ekki er ættgeng (non-familial hypercholesterolaemia) þar sem statín er ekki talið viðeigandi eða er ekki þolað.

Fyrirbygging hjarta- og æðasjúkdóma

Ezetimib Medical Valley er ætlað til þess að draga úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 5.1) hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm og sögu um brátt kransæðaheilkenni, hvort sem þeir hafa áður verið á meðferð með statíni eða ekki.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia)

Ezetimib Medical Valley gefið samhliða statíni, er ætlað ásamt ákveðnu mataræði fyrir sjúklinga með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Sjúklingar geta einnig fengið aðra meðferð samhliða (t.d. LDL blóðhreinsun (apheresis)).

Arfhrein sítósterólhækkun (Homozygous Sitosterolaemia (Phytosterolaemia))

Ezetimib Medical Valley er ætlað ásamt ákveðnu mataræði fyrir sjúklinga með arfhreina sítósterólhækkun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sjúklingar skulu vera á viðeigandi fitulækkandi fæði áður en meðferð er hafin og skal því haldið áfram meðan á meðferð með Ezetimib Medical Valley stendur.

Til inntöku. Ráðlagður skammtur af Ezetimib Medical Valley er ein 10 mg tafla daglega. Ezetimib Medical Valley má taka inn á hvaða tíma dags sem er, með eða án fæðu.

Þegar Ezetimib Medical Valley er bætt við statín skal annað hvort viðhalda upphafsskammti statínsins eða viðhalda þeim skammti sem þegar er tekinn. Í þessum tilvikum skal athuga skammtaleiðbeiningar fyrir það tiltekna statín.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm og sögu um brátt kransæðaheilkenni

Til að draga frekar úr hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm og sögu um brátt kransæðaheilkenni má gefa Ezetimib Medical Valley 10 mg ásamt statíni þar sem ávinningur varðandi hjarta- og æðasjúkdóma hefur verið staðfestur.

Samhliðagjöf með gallskýru-bindiefni (bile acid sequestrants)

Gefa skal Ezetimib Medical Valley annað hvort ≥ 2 klst. fyrir eða ≥ 4 klst. eftir að gallskýru-sequestragjöf lýkur.

Aldraðir

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Börn

Upphaf meðferðar skal hefja undir eftirliti sérfræðings.

Börn og unglingar ≥ 6 ára: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ezetimíbs hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja um skammta.

Þegar Ezetimib Medical Valley er gefið með statíni skal kynna sér leiðbeiningar um skammta statínsins fyrir börn.

Börn < 6 ára: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ezetimíbs hjá börnum < 6 ára. Engin gögn liggja fyrir.

Skert lifrarstarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi 5 til 6). Meðferð með Ezetimib Medical Valley er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child Pugh gildi 7 til 9) eða verulega (Child Pugh gildi > 9) skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Vinsamlegast leitið upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi lyf, þegar Ezetimib Medical Valley er gefið samhliða statíni.

Ekki skal veita samsetta meðferð með Ezetimib Medical Valley og statíni á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Ekki skal gefa Ezetimib Medical Valley með statíni sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða stöðuga óútskýranlega hækkun á transamínasagildum í sermi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vinsamlegast leitið upplýsinga í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi lyf, þegar Ezetimib Medical Valley er gefið samhliða statíni.

Lifrarensím

Í samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum sem fá ezetimíb ásamt statíni hefur viðvarandi hækkun á transamínösum (\geq þreföld eðlileg efri mörk) komið fram. Þegar Ezetimib Medical Valley er gefið ásamt statíni, skal framkvæma lifrarpróf þegar meðferð hefst og síðan samkvæmt ráðleggingum fyrir viðkomandi statín (sjá kafla 4.8).

Í IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) rannsókninni var 18.144 sjúklingum með kransæðasjúkdóm og sögu um brátt kransæðaheilkenni slembiraðað til þess að fá ezetimíb/simvastatín 10/40 mg á sólarhring ($n=9.067$) eða simvastatín 40 mg á sólarhring (9.077). Við miðgildi eftirfylgni sem var 6,0 ár var tíðni samfelldra hækkana transamínasa (≥ 3 X eðlileg efri mörk) 2,5% í hópnum sem fékk ezetimíb/simvastatín og 2,3% í hópnum sem fékk simvastatín. (Sjá kafla 4.8).

Í klínískri samanburðarrannsókn þar sem yfir 9.000 sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm var slembiraðað til að fá ezetimíb 10 mg ásamt simvastatíni 20 mg á dag ($n=4.650$) eða lyfleysu ($n=4.620$) (miðgildi eftirfylgnitíma var 4,9 ár) var tíðni samfelldra hækkana transamínasa (>3 X eðlileg efri mörk) 0,7% í hópnum sem fékk ezetimíb ásamt simvastatíni og 0,6% í hópnum sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Beinagrindarvöðvar (rákóttir vöðvar)

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa tilfelli af vöðvakvillum og rákvöðvalýsu komið fyrir. Flestir sjúklingar sem fengu rákvöðvalýsu tóku statín samtímis ezetimíbi. En samt hefur í einstöku tilfellum orðið vart við rákvöðvalýsu þegar ezetimíb var notað eingöngu og eins þegar ezetimíb var notað til viðbótar við lyf sem þegar eru þekkt fyrir tengsl þeirra við aukna áhættu á rákvöðvalýsu. Ef grunur leikur á vöðvakvillum vegna vöðvaeinkenna eða eftir að rannsóknir á blóðkreatín fosfókínasa (CPK Blood creatine phosphokinase) hafa leitt í ljós að mörkin hafa stigið tífalt yfir eðlileg efri mörk (ULN upper level normal), á að stöðva samstundis notkun Ezetimib Medical Valley, allra statína og allra þeirra lyfja sem eru þekkt fyrir að auka hættu á rákvöðvalýsu. Alla þá sjúklinga sem eru að hefja meðferð með Ezetimib Medical Valley þarf að upplýsa um aukna hættu á vöðvakvillum, og sjúklingarnir þurfa að vita að verði þeir varir við óútskýranlega vöðvaverki, eymsli eða máttleysi skuli þeir tilkynna það samstundis (sjá kafla 4.8)

Í IMPROVE-IT var 18.144 sjúklingum með kransæðasjúkdóm og sögu um brátt kransæðaheilkenni slembiraðað til þess að fá ezetimíb/simvastatín 10/40 mg á sólarhring ($n=9.067$) eða simvastatín 40 mg á sólarhring (9.077). Við miðgildi eftirfylgni sem var 6,0 ár var tíðni vöðvakvilla 0,2% í hópnum sem fékk ezetimíb/simvastatín og 0,1% í hópnum sem fékk simvastatín, þar sem vöðvakvilli var skilgreindur sem óútskýrt vöðvamáttleysi eða verkur með kreatínkínasagildi í sermi ≥ 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum eða tvær samfelldar rannsóknir með kreatínkínasagildum ≥ 5 og < 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum. Tíðni rákvöðvalýsu var 0,1% hjá ezetimíb-/simvastatínhópnum og 0,2% hjá simvastatínhópnum þar sem rákvöðvalýsa var skilgreind sem óútskýrt vöðvamáttleysi eða verkur með kreatínkínasagildi í sermi ≥ 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum með vísbendingum um nýrnaskaða, ≥ 5 og < 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum í tveimur samfelldum rannsóknum með vísbendingum um nýrnaskaða eða kreatínkínasagildi ≥ 10.000 a.e./l án vísbendinga um nýrnaskaða. (Sjá kafla 4.8).

Í klínískri rannsókn þar sem yfir 9.000 sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm var slembiraðað til að fá ezetimíb 10 mg ásamt simvastatíni 20 mg á dag ($n=4.650$) eða lyfleysu ($n=4.620$) (miðgildi eftirfylgnitíma var 4,9 ár) var tíðni vöðvakvilla/rákvöðvalýsu 0,2% í hópnum sem fékk ezetimíb ásamt simvastatíni og 0,1% í hópnum sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að áhrif aukinnar útsetningar (exposure) ezetimíbs í líkamanum hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulegaskerðingu á lifrarstarfsemi eru óþekkt, er Ezetimib Medical Valley ekki ráðlagt (sjá kafla 5.2).

Börn

Öryggi og verkun ezetimíbs hjá sjúklingum 6 til 10 ára með arfblendna ættgenga (heterozygous familial) eða ekki ættgenga (non-familial) kólesterólhækkun hefur verið metin í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Verkun ezetimíbs í meðferðartíma > 12 vikur hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ezetimib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 6 ára (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Öryggi og verkun ezetimíbs gefið samhliða simvastatíni hjá sjúklingum 10-17 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia) hefur verið metin í klínískri samanburðarrannsókn hjá unglingsdregjum (Tanner stig II og yfir) og hjá unglingsstúlkum sem hafa haft tíðir í a.m.k. 1 ár. Í þessari takmörkuðu samanburðar rannsókn, voru ekki sýnileg áhrif á vöxt eða kynþroska hjá unglíngunum, dregjum og stúlkum, eða áhrif á lengd tíðarhrings hjá stúlkum. Áhrif af ezetimíbi í meðferð lengur en 33 vikur á vöxt og kynþroska hefur samt sem áður ekki verið rannsakaður (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Öryggi og verkun ezetimíbs gefið samhliða simvastatíni meira en 40 mg daglega hefur ekki verið rannsakað hjá börnum 10 til 17 ára.

Öryggi og verkun ezetimíbs gefið samhliða simvastatíni hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum < 10 ára (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Langtímaáhrif af ezetimíbmeðferð hjá sjúklingum yngri en 17 ára til að minnka sjúkdómsástand eða dánartíðni á fullorðinsárum hafa ekki verið rannsökuð.

Fíbröt

Öryggi og verkun ezetimíbs samhliða fíbrötum hefur ekki verið staðfest.

Ef grunur leikur á gallsteinaveiki hjá þeim sjúklingum sem fá Ezetimib Medical Valley og fenófíbrat, skal stöðva meðferðina og framkvæma gallblöðrurannsóknir (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Ciklósporín

Gæta skal varúðar þegar hefja skal Ezetimib Medical Valley meðferð hjá sjúklingum sem taka ciklósporín.

Fylgjast skal með þéttni ciklósporíns hjá sjúklingum sem fá Ezetimib Medical Valley og ciklósporín (sjá kafla 4.5).

Segavarnarlyf

Ef Ezetimib Medical Valley meðferð er bætt við meðferð með warfaríni, öðru kúmarín blóðþynningarlyfi, eðaflúindíóni, skal fylgjast á viðeigandi hátt með INR (International Normalized Ratio) (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, eiga ekki að nota þetta lyf.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að ezetimíb virkjar ekki cýtókróm P-450 umbrotsensím. Engar klínískt marktækar milliverkanir hafa komið fram milli ezetimíbs og lyfja

sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli cýtokróma P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eða N-asetýltransferasa.

Í klínískum rannsóknum á milliverkunum hafði ezetimíb engin áhrif á lyfjahvörf dapsóns, dextrómetorfans, digoxíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (etinýlestradíóls og levónorgestrels), glípizíðs, tolbútamíðs eða mídazolams við samhliðanotkun. Címetidín hafði engin áhrif á aðgengi ezetimíbs þegar lyfin voru gefin samhliða.

Sýrubindandi lyf

Samhliðagjöf sýrubindandi lyfja hægði á frásogi ezetimíbs en hafði engin áhrif á aðgengi lyfsins. Þessi minnkaði frásogshraði er ekki talinn hafa marktæka klíníska þýðingu.

Kólestryramín

Samhliðagjöf kólestryramíns minnkaði meðalstærð flatarmáls undir ferli (AUC) fyrir heildar ezetimíb (ezetimíb + ezetimíb-glúkúróníð) um u.þ.b. 55%. Þessi milliverkun getur dregið úr þeirri auknu lækkun LDL-kólesteróls sem kemur fram þegar Ezetimib Medical Valley er bætt við kólestryramín eðferð (sjá kafla 4.2).

Fíbröt

Læknar þurfa að vera meðvitaðir um hugsanlega hættu á gallsteinaveiki og gallblöðrusjúkdómum hjá sjúklingum sem fá fenófíbrat og Ezetról (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ef grunur leikur á gallsteinaveiki hjá þeim sjúklingum sem fá Ezetimib Medical Valley og fenófíbrat, skal stöðva meðferðina og framkvæma gallblöðrurannsóknir (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samhliðagjöf fenófíbrats jók þéttni heildar ezetimíbs u.þ.b. 1,5 falt og samhliðagjöf gemfibrósíls jók þéttina u.þ.b. 1,7 falt.

Samhliðagjöf Ezetimib Medical Valley með öðrum fíbrötum hefur ekki verið rannsökuð.

Fíbröt geta aukið kólesterólútskilnað með galli sem getur leitt til gallsteinamyndunar. Í forklínískri rannsókn á hundum varð aukning á kólesteróli í galli í gallblöðru af völdum ezetimíbs (sjá kafla 5.3). Ekki er ljóst hvaða þýðingu þessar forklínísku niðurstöður hafa fyrir menn.

Statín

Engar milliverkanir af klínískri þýðingu komu fram þegar ezetimíb var gefið samhliða atorvastatíni, simvastatíni, pravastatíni, lóvastatíni, flúvastatíni, eða rosuvastatíni.

Ciklósporín

Rannsaðir voru átta sjúklingar sem farið höfðu í nýrnaígræðslu og voru í jafnvægi á ciklósporín-meðferð, þeir voru með kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín. Þegar sjúklingunum var gefinn einn 10 mg skammtur af ezetimíbi jók það meðalstærð AUC fyrir heildar ezetimíb um 3,4-falt (aukningin spannaði bilið 2,3 til 7,9-falt) samanborið við heilbrigða einstaklinga úr í annarri rannsókn sem eingöngu fengu ezetimíb (fjöldi = 17). Í annarri rannsókn voru rannsaðir sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem biðu nýrnaígræðslu og fengu ciklósporín og fjölda annarra lyfja. Þessir sjúklingar voru 12-falt næmari fyrir heildar ezetimíbi þegar sömu viðmið voru notuð og þar sem ezetimíb var gefið eingöngu. Í tveggja tímabila þverunar rannsókn (two-period crossover study) á 12 heilbrigðum einstaklingum, varð dagleg notkun á 20 mg ezetimíbs í 8 daga með einum 100 mg skammti ciklósporíns á degi 7 til þess að flatarmál undir ferli (AUC) ciklósporíns jókst að meðaltali um 15% (spannaði frá 10% minnkun til 51% aukningar) þegar borið var saman við gjafir á stökum 100 mg ciklósporínkömmtum eingöngu. Stýrð rannsókn á áhrif samgjafar ezetimíbs og ciklósporíns hjá nýrnaþegum hefur ekki verið gerð. Varúðar skal gætt þegar Ezetimib Medical Valley gjöf er bætt við ciklósporínmeðferð. Ciklósporínþéttni í blóði skal höfð undir eftirliti hjá sjúklingum sem fá Ezetimib Medical Valley og ciklósporín. (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf

Samhliðanotkun ezetimíbs (10 mg einu sinni á dag) og warfaríns hafði engin marktæk áhrif á aðgengi (bioavailability) warfaríns og prótrobíntíma, í rannsókn á 12 heilbrigðum fullorðnum körlum. Tilkynnt hefur samt verið um tilfelli aukins INR (International Normalised Ratio) eftir markaðssetningu lyfsins, hjá sjúklingum sem fengu ezetimíbmeðferð bætt við warfarínmeðferð eða flúindíónmeðferð. Ef Ezetimib Medical Valley er bætt við meðferð með warfaríni, öðru kúmarín blóðþynningarlyfi, eða flúindíóni skal fara fram viðeigandi INR athugun (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins farið fram hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Ekki skal gefa Ezetimib Medical Valley samhliða statíni á meðgöngu eða við brjóstgjöf (sjá kafla 4.3), vinsamlegast leitið upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir viðkomandi statín.

Meðganga

Ekki skal nota Ezetimib Medical Valley á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Engar klínískar upplýsingar um notkun ezetimíb á meðgöngu eru fyrirliggjandi. Rannsóknir á dýrum sem fengu ezetimíb eitt sér benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis/fóstursþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Mjólkurmyndun

Ekki er ráðlegt að gefa konum sem hafa börn á brjósti Ezetimib Medical Valley. Rannsóknir á rottum hafa sýnt að ezetimíb skilst út í brjóstamjólk. Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk hjá konum.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ezetimíbs á frjósemi hjá mönnum. Ezetimíb hefur engin áhrif á frjósemi kvenkyns og karlkyns rottna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Samt sem áður skal taka tillit til þess við akstur og notkun véla að sundl hefur verið tilkynnt.

4.8 Aukaverkanir

Tafla yfir aukaverkanir (klínískar rannsóknir og reynsla eftir markaðssetningu)

Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að 112 vikur, var ezetimíb 10 mg eitt sér gefið 2.396 sjúklingum, ásamt statíni gefið 11.308 sjúklingum, eða ásamt fenófíbrati gefið 185 sjúklingum. Aukaverkanir voru venjulega vægar og tímabundnar. Samanlögð tíðni skráðra aukaverkana var svipuð og milli ezetimíbs og lyfleysu. Einnig var fjöldi þeirra sem hættu í meðferð vegna aukaverkana svipaður hjá þeim sem fengu ezetimíb og þeim sem fengu lyfleysu.

Ezetimíb gefið eitt sér eða ásamt statíni:

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ezetimíbi (N=2.396) og oftast en hjá þeim sem fengu lyfleysu (N=1.159) eða hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ezetimíbi ásamt statíni (N=11.308) og oftast en þegar statín var gefið eitt sér (N=9361). Aukaverkanir eftir markaðssetningu fengnar úr skýrslum um ezetimíb þar sem það er gefið eitt sér eða með statíni. Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á viðmiðunarlyfi (sem einlyfjameðferð eða gefin samhliða statíni) eða sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu viðmiðunarlyfs, annað hvort gefið eitt sér eða með statíni, eru taldar upp í töflu 1. Þessar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni.

Tíðni er skilgreind sem: Mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	
Tíðni ekki þekkt	blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt	ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmi og ofnæmisbjúgur
Efnaskipti og næring	
Sjaldgæfar	Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	
Algengar	þunglyndi
Taugakerfi	
Algengar	höfuðverkur
Sjaldgæfar	náladofi
Tíðni ekki þekkt	sundl
Æðar	
Sjaldgæfar	hitakóf, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	hósti
Tíðni ekki þekkt	mæði
Meltingarfæri	
Algengar	Kviðverkir, niðurgangur, vindgangur
Sjaldgæfar	meltingartruflun, maga- og vélindabakflæði, ógleði, munnþurrkur, magabólga
Tíðni ekki þekkt	Brisbólga, hægðatregða
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	lifrabólga, gallsteinaveiki, gallblöðrubólga
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar	kláði, útbrot, ofsakláði
Tíðni ekki þekkt	regnbogaróðasótt
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	vöðvaverkir
Sjaldgæfar	liðverkur, vöðvakrampar, verkir á hálsi, bakverkir, vöðvamáttleysi, verkir í útlimum
Tíðni ekki þekkt	vöðvakvilli/rákvöðvalýsa (sjá kafla 4.4)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	þreyta
Sjaldgæfar	brjóstverkur, verkir, þróttleysi, bjúgur í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	hækkuð ALAT og/eða ASAT
Sjaldgæfar	hækkað blóðkreatínfosfókinasagildi (CPK); gamma-glútamýltransferasi hækkaður, óeðlileg lifrarpróf

Ezetimib Medical Valley ásamt fenófibrati

Meltingarfæri: Kviðverkir (algengt).

Í fjölsetra, tvíblindri, lyfleysustýrðri, klínískri rannsókn á sjúklingum með blandaða óhóflega blóðfituhækkun, voru 625 sjúklingar meðhöndlaðir í allt að 12 vikur og 576 sjúklingar meðhöndlaðir í allt að eitt ár. Í þessari rannsókn luku 172 sjúklingar í ezetimíb- og fenófibratmeðferð 12 vikna meðferð og 230 sjúklingar í ezetimíb- og fenófibratmeðferð (þ.m.t. 109 sem fengu eingöngu ezetimíb

fyrstu 12 vikurnar) luku 1 árs meðferð. Þessi rannsókn var ekki hönnuð til að bera meðferðarhópana saman með tilliti til sjaldgæfra viðburða.

Hlutfall (95% CI) klínískt mikilvægrar aukningar ($> 3 \times \text{ULN}$, eftirfylgjandi) í sermistransamínasa var 4,5% (1,9 (fenófíbrat einlyfjameðferð) og 8,8 (ezetímíb gefið samhliða fenófíbrati)) og 2,7% (1,2 (fenófíbrat einlyfjameðferð) og 5,4 (ezetímíb gefið samhliða fenófíbrati)), leiðrétt fyrir meðferðarsýnd (treatment exposure). Samskonar hlutfall gallblöðrunáms var 0,6% (0,0 (fenófíbrat einlyfjameðferð) og 3,1 (ezetímíb gefið samhliða fenófíbrati)) og 1,7% (0,6 (fenófíbrat einlyfjameðferð) og 4,0 (ezetímíb gefið samhliða fenófíbrati)) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Börn (6 til 17 ára)

Í rannsókn hjá börnum (6 til 10 ára) með arfblendna ættgenga (heterozygous familial) eða ekki ættgenga (non-familial) kólesterólhækkun ($n = 138$) komu fram hækkunir á ALT og/eða AST ($\geq 3 \times$ eðlileg efri mörk, samfelld) hjá 1,1% (1 sjúklingur) í hópi sjúklinga sem fengu ezetimíb samanborið við 0% í lyfleysuhópnum. Engar hækkunir urðu á kreatínfosfókínasa (CPK) (≥ 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum). Ekkert tilvik vöðvakvilla var tilkynnt.

Í annarri rannsókn hjá unglíngum (10 til 17 ára) með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia) ($n=248$) kom fram hækkun á ALAT og/eða ASAT (\geq þreföld eðlileg efri mörk við endurtekna mælingar) hjá 3% (4 sjúklingar) ezetimíb/simvastatín sjúklinga samanborið við 2% (2 sjúklingar) sjúklinga sem fengu aðeins simvastatín, fyrir hækkun (≥ 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum) á kreatínfosfókínasa voru þessi gildi, hvert um sig, 2% (2 sjúklingar) og 0% sjúklinga. Ekkert tilfelli vöðvakvilla var tilkynnt.

Þessar rannsóknir hentuðu ekki til að bera saman mjög sjaldgæfar aukaverkanir.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm og sögu um brátt kransæðaheilkenni

Í IMPROVE-IT rannsókninni (sjá kafla 5.1) tóku þátt 18.144 sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með ezetimíbi/simvastatíni 10/40 mg ($n=9.067$; hjá 6% voru ezetimíb-/simvastatínskammtar auknir í 10/80 mg) eða simvastatín 40 mg ($n=9.067$; hjá 27% voru simvastatínskammtar auknir í 80 mg), öryggið var sambærilegt á eftirfylgnitíma, sem var að miðgildi 6,0 ár. Hlutfall þeirra sem hættu þátttöku vegna aukaverkana var 10,6% hjá sjúklingum sem fengu ezetimíb/simvastatín og 10,1% hjá sjúklingum sem fengu simvastatín. Tíðni vöðvakvilla var 0,2% í hópnum sem fékk ezetimíb/simvastatín og 0,1% í hópnum sem fékk simvastatín, þar sem vöðvakvilli var skilgreindur sem óútskýrt vöðvamáttleysi eða verkur með kreatínkínasagildi í sermi ≥ 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum eða tvær samfelldar rannsóknir með kreatínkínasagildum ≥ 5 og < 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum. Tíðni rákvöðvalýsu var 0,1% hjá ezetimíb-/simvastatínhópnum og 0,2% hjá simvastatínhópnum þar sem rákvöðvalýsa var skilgreind sem óútskýrt vöðvamáttleysi eða verkur með kreatínkínasagildi í sermi ≥ 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum ásamt vísbendingum um nýrnaskaða, gildi ≥ 5 og < 10 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum í tveimur samfelldum rannsóknum með vísbendingum um nýrnaskaða eða kreatínkínasagildi ≥ 10.000 a.e./l án vísbendinga um nýrnaskaða. Tíðni viðvarandi hækkunar á transamínösum ($\geq 3 \times$ eðlileg efri mörk) var 2,5% hjá ezetimíb-/simvastatínhópnum og 2,3% hjá simvastatínhópnum. (Sjá kafla 4.4). Greint var frá gallblöðrutengdum aukaverkunum hjá 3,1% í ezetimíb-/simvastatínhópnum og 3,5% hjá simvastatínhópnum. Tíðni sjúkrahúsinnlagna vegna brottnáms gallblöðru var 1,5% hjá báðum meðferðarhópnum. Krabbamein (skilgreint sem nýtilkominn illkynja sjúkdómur) greindist á rannsóknartímanum hjá 9,4% í ezetimíb-/simvastatínhópnum og 9,5% í simvastatínhópnum.

Sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm

Í rannsókninni á vörn fyrir hjarta og nýru (Study of Heart and Renal Protection (SHARP)) (sjá kafla 5.1), þar sem fleiri en 9.000 sjúklingar fengu daglega fastan samsettan skammt af ezetimíbi 10 mg ásamt simvastatíni 20 mg ($n=4.650$) eða lyfleysu ($n=4.620$), var öryggi sambærilegt á eftirfylgnitíma að miðgildi 4,9 ár. Í þessari rannsókn voru einungis skráðar alvarlegar aukaverkanir og tilvik þar sem sjúklingar hættu vegna hvers kyns aukaverkana. Tíðni brottfalls vegna aukaverkana var sambærileg (10,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ezetimíbi ásamt simvastatíni, 9,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Tíðni vöðvakvilla/rákvöðvalýsu var 0,2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ezetimíbi ásamt simvastatíni og 0,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Samfelldar hækkunir

transamínasa (> 3 X efri eðlileg mörk) komu fyrir hjá 0,7% sjúklinga sem fengu meðferð með ezetimíbi ásamt simvastatíni samanborið við 0,6% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. (Sjá kafla 4.4). Í þessari rannsókn var ekki tölfræðilega marktæk aukning á tíðni fyrirframtilgreindra aukaverkana, þ.m.t. krabbamein (9,4% hjá þeim sem fengu ezetimíb ásamt simvastatíni, 9,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu), lifrabólga, gallblöðrunám eða fylgikvillar gallsteina eða brisbólga.

Niðurstöður blóðrannsóknna

Í klínískum samanburðarrannsóknum á meðferð með ezetimíbi einu sér, var tíðni klínískt mikilvægra hækkanna á sermistransamínösom (ALAT og/eða ASAT \geq þreföld eðlileg efri mörk, við endurteknar mælingar) svipuð fyrir ezetimíb (0,5%) og lyfleysu (0,3%). Í rannsóknum á samhliðagiðf var tíðnin 1,3% hjá sjúklingum sem fengu ezetimíb ásamt statíni og 0,4% hjá sjúklingum sem fengu statín eitt sér. Þessar hækkanir voru yfirleitt án einkenna, án tengsla við gallstíflu og gengu til baka þegar meðferð var hætt eða við áframhaldandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum voru tilfelli um yfir tífalt hækkuð blóðkreatínfosfókínasagildi frá eðlilegum efri mörkum, tilkynnt hjá 4 sjúklingum af 1.674 (0,2%) sem fengu ezetimíb eingöngu, á móti 1 sjúklingi af 786 (0,1%) sem voru að fá lyfleysu, og 1 sjúklingi af 917 (0,1%) sem fengu ezetimíb með statíni á móti 4 sjúklingum af 929 (0,4%) sem voru að fá statín eingöngu. Ekki voru umfram tilfelli vöðvakvilla og rákvöðvalýsu tengd ezetimíbi samanborið við viðeigandi samanburðarhóp (lyfleysa og statín eingöngu) (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum þar sem 50 mg/dag af ezetimíbi voru gefin 15 heilbrigðum einstaklingum í allt að 14 daga, eða 40 mg/dag voru gefin 18 sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun (primary hypercholesterolemia) í allt að 56 daga, þóldist það almennt vel. Þegar rottum og músum var gefinn einn 5000 mg/kg skammtur af ezetimíbi og hundum einn 3.000 mg/kg skammtur, komu engar eiturverkanir fram.

Skráð hafa verið fá tilvik ofskömmunar ezetimíbs; flestum þeirra hefur ekki fylgt aukaverkanir. Skráðar aukaverkanir hafa ekki verið alvarlegar. Eigi ofskömmun sér stað, skal veita meðferð við einkennum sem og altæka stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur kólesteról- og þríglýseríðlækkandi lyf, ATC flokkur: C10A X09

Verkunarháttur

Ezetimib Medical Valley tilheyrir nýjum flokki fitulækkandi lyfja sem hindra sértækt frásog kólesteróls og skyldra jurtasteróla úr þörmum. Ezetimib Medical Valley hefur öfluga verkun við inntöku og verkunarmáti þess gerir það frábrugðið lyfjum í öðrum flokkum kólesteróllækkandi lyfja (t.d. statína, gallsýrubindandi lyfja (resína), fibrínsýruafleiða og jurtastanóla). Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) flutningseining steróls, sem sér um upptöku kólesteróls og fýtósteróls í þörmum, er takmark ezetimíbs.

Ezetimíb safnast fyrir við garnatítur (brush border) smágirnis og hindrar frásog kólesteróls sem leiðir til minni flutnings kólesteróls frá þörmum til lifrar; statín draga úr myndun kólesteróls í lifrinni og saman veita þessir frábrugðnu verkunarmátar viðbótarlækkun kólesteróls. Í tveggja vikna klínískri rannsókn hjá 18 sjúklingum sem höfðu hækkað kólesteról, minnkaði Ezetimib Medical Valley frásog kólesteróls frá þörmum um 54% í samanburði við lyfleysu.

Lyfhrif

Nokkrar forklínískar rannsóknir voru gerðar til þess að ákvarða sértækni ezetimíbs við hindrun frásogs kólesteróls. Ezetimíb hindraði frásog [¹⁴C]-kólesteróls án nokkurra áhrifa á frásog þríglýseríða, fitusýra, gallskýra, prógesteróns, etínýlestradíóls eða fituleysanlegra A- og D-vítamína.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að sjúkdómar í hjarta- og æðakerfi og dánartíðni af völdum þeirra séu í réttu hlutfalli við gildi heildarkólesteróls og LDL-kólesteróls og í öfugu hlutfalli við gildi HDL-kólesteróls.

Gjöf á Ezetimib Medical Valley ásamt statíni er skilvirk til þess að draga úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm og sögu um brátt kransæðaheilkenni.

Verkun og öryggi

Í klínískum rannsóknum dró ezetimíb, hvort sem það var gefið eitt sér eða samhliða statíni, marktækt úr heildarkólesteróli, LDL-kólesteróli, apólípópróteini B og þríglýseríðum og jók HDL-kólesteról hjá sjúklingum með kólesterólhækkun.

Frumkomin kólesterólhækkun (Primary Hypercholesterolaemia)

Framkvæmd var átta vikna, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu, hjá 769 sjúklingum með kólesterólhækkun. Sjúklingarnir voru þegar í meðferð með statíni einu sér og höfðu ekki náð því LDL-kólesterólgildi (2,6 til 4,1 mmól/l [100 til 160 mg/dl], háð upphafsgildi), sem er takmark „National Cholesterol Education Program” (NCEP). Sjúklingunum var slembiraðað þannig að þeir fengu annað hvort 10 mg af ezetimíb eða lyfleysu, til viðbótar við yfirstandandi statínmeðferð.

Af þeim sjúklingum sem voru í statínmeðferð og höfðu ekki náð LDL-kólesteról takmarkinu í upphafi rannsóknarinnar (u.þ.b. 82%), náðu marktækt fleiri sjúklingar í ezetimíbhópnum eða 72% takmarkinu í lok rannsóknarinnar samanborið við þá sem fengu lyfleysu eða 19%. Marktækur munur var á samsvarandi lækkun LDL-kólesteróls (25% með ezetimíb á móti 4% með lyfleysu). Að auki, þegar ezetimíb var bætt við yfirstandandi statínmeðferð, varð marktæk lækkun á heildarkólesteróli, apólípópróteini B, þríglýseríðum og hækkun á HDL-kólesteróli, í samanburði viðlyfleysu. Þegar ezetimíbi var bætt við yfirstandandi statínmeðferð lækkaði meðalgildi CRP (C-reactive protein) um 10%, en um 0% þegar um lyfleysu var að ræða.

Í tveimur tvíblindum, slembiröðuðum, 12 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu á 1.719 sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun, leiddi gjöf 10 mg ezetimíb til lækkunar á heildarkólesteróli (13%), LDL-kólesteróli (19%), apólípópróteini B (14%) og þríglýseríðum (8%), en HDL-kólesteról hækkaði (3%). Auk þess hafði ezetimíb engin áhrif á plasmapéttni fituleysanlegra vítamína A, D og E, engin áhrif á prótombíntíma og líkt og önnur fitulækkandi lyf skerti það ekki myndun barksterahormóna.

Í fjölsetra, tvíblindri slembiraðaðri klínískri samanburðarrannsókn (ENHANCE) var 720 sjúklingum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia) slembiraðað til að fá 10 mg ezetimíb ásamt 80 mg af simvastatíni (n=375) eða 80 mg simvastatín (n=363) í 2 ár. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að rannsaka áhrif samsettu ezetimíb-/simvastatínmeðferðarinnar á þykkt slagæðaveggsins (intima-media thickness (IMT)) í hálsslagaðinni samanborið við simvastatín einlyfjameðferð. Ekki hefur enn verið sýnt fram áhrif þessa óbeina mælikvarða á sjúkdómsástand og dánartíðni hjarta og æðasjúkdóma.

Ekki reyndist vera marktækur munur á milli meðferðarhópa (p=0,29) í aðalendapunkti rannsóknarinnar, breytingin í meðal þykkt slagæðaveggsins í öllum sex greinum hálsslagaðarinnar, sem var mæld með ómskoðun af tegund B (B-mode ultrasound). Þegar 10 mg ezetimíb ásamt 80 mg af simvastatíni var gefið jókst þykkt slagæðaveggsins um 0,0111 mm og um 0,0058 mm þegar 80 mg simvastatín var gefið eitt sér, þau tvö ár sem rannsóknin stóð yfir (grunn miðgildi á þykkt slagæðaveggsins í hálsslagaðinni var 0,68 mm og 0,69 mm í hvorum hóp fyrir sig).

Gjöf 10 mg ezetimíbs ásamt 80 mg af simvastatíni lækkaði LDL-kólesteról, heildarkólesteról, apólípóprótein B og þríglýseríð marktækt meira en þegar 80 mg simvastatín var gefið eitt sér. Prósentuaukning í HDL-kólesteróli var svipuð fyrir báða meðferðarhópana. Tilkynntar aukaverkanir fyrir 10 mg ezetimíb ásamt 80 mg af simvastatíni var í samræmi við þekkt öryggisnið.

Börn

Í fjölsetra tvíblindri samanburðarrannsókn var 138 sjúklingum (59 drengjum og 79 stúlkum) á aldrinum 6 til 10 ára (meðalaldur 8,3 ár), með arfblendna ættgenga (heterozygous familial) eða ekki ættgenga (non-familial) kólesterólhækkun og grunnlínugildi LDL-kólesteróls á milli 3,74 og 9,92 mmól/l, slembiraðað til að fá annaðhvort ezetimíb 10 mg eða lyfleysu í 12 vikur.

Eftir 12 vikur hafði ezetimíb lækkað marktækt heildarkólesteról (-21% á móti 0%), LDL-kólesteról (-28% á móti -1%), Apo-B (-22% á móti 1%) og kólesteról sem er ekki HDL (-26% á móti 0%), samanborið við lyfleysu. Niðurstöður í báðum meðferðarhópunum voru svipaðar varðandi þríglýseríða og HDL-kólesteról (-6% á móti + 8%, og + 2% á móti + 1%, talið í sömu röð).

Í fjölsetra, tvíblindri, samanburðarrannsókn, 142 drengir (Tanner stig II og ofar) og 106 stúlkur sem hafa haft tíðir, 10 – 17 ára (meðal aldur 14,2 ár) með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia) með LDL-kólesteról grunnlínugildi milli 4,1 og 10,4 mmól/l var slembiraðað í hópa sem fengu annað hvort ezetimíb 10 mg gefið samhliða simvastatíni (10, 20 eða 40 mg) eða simvastatín (10, 20 eða 40 mg) gefið eitt sér í 6 vikur, ezetimíb gefið samhliða 40 mg simvastatíni eða simvastatín 40 mg gefið eitt sér næstu 27 vikur og í opna hluta var ezetimíb gefið samhliða simvastatíni (10, 20 eða 40 mg) í 20 vikur þar á eftir.

Í 6. viku, þá leiddi gjöf ezetimíbs samhliða simvastatíni (allir skammtar) til marktækt lækkunar á heildarkólesteróli (38% miðað við 26%), LDL-kólesteróli (49% miðað við 34%), apólípópróteini B (39% miðað við 27%) og kólesteról sem er ekki HDL (47% miðað við 33%) samanborið við simvastatín (allir skammtar) gefið eitt sér. Sambærilegur árangur var fyrir báða meðferðarhópana hvað varðar þríglýseríða og HDL-kólesteról (-17% miðað við -12% og +7% miðað við +6%, hvort um sig). Í viku 33 voru niðurstöður í samræmi við niðurstöður í viku 6 og marktækt fleiri sjúklingar sem fengu ezetimíb og 40 mg simvastatín (62%) náðu takmarki „National Cholesterol Education Program” (NCEP) (< 2.8 mmól/l [110 mg/dl]) fyrir LDL-kólesteról samanborið við þá sem fengu 40 mg simvastatín (25%). Í viku 53, í lok opna hluta framlengingarinnar héldust áhrif á fitulækkandi kennistærðirnar áfram.

Öryggi og verkun ezetimíbs gefið samhliða simvastatíni meira en 40 mg daglega hefur ekki verið rannsakað hjá börnum 10 til 17 ára. Öryggi og verkun ezetimíbs gefið ásamt simvastatíni hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum < 10 ára.

Langtímaáhrif af ezetimíbmeðferð hjá sjúklingum yngri en 17 ára til að minnka sjúkdómsástand eða dánartíðni á fullorðinsárum hafa ekki verið rannsökuð.

Fyrirbygging hjarta- og æðasjúkdóma

IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með virkum samanburði þar sem 18.144 sjúklingar voru skráðir innan 10 daga frá sjúkrahúsinnlögn vegna bráðs kransæðaheilkennis (annaðhvort brátt hjartadrep eða óstöðug hjartaöng). Sjúklingar voru með LDL-kólesteról <125 mg/dl (<3,2 mmól/l) ef þeir voru ekki á blóðfitulækkandi meðferð þegar kransæðaheilkennið kom fram eða <100 mg/dl (<2.6 mmól/l) ef þeir voru á blóðfitulækkandi meðferð. Öllum sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu annaðhvort ezetimíb/simvastatín 10/40 mg (n=9.067) eða simvastatín 40 mg (n=9.077) og var fylgt eftir í 6,0 ár (miðgildi).

Meðalaldur sjúklinga var 63,6 ár, 76% voru karlkyns, 84% voru hvítir og 27% voru með sykursýki. Meðalgildi LDL-kólesteróls þegar sjúklingar voru metnir í rannsóknina var 80 mg/dl (2,1 mmól/l) hjá þeim sem voru á blóðfitulækkandi meðferð (n=6.390) og 101 mg/dl (2,6 mmól/l) hjá þeim sem höfðu ekki fengið blóðfitulækkandi meðferð (n=11.594). Fyrir sjúkrahúsinnlögn

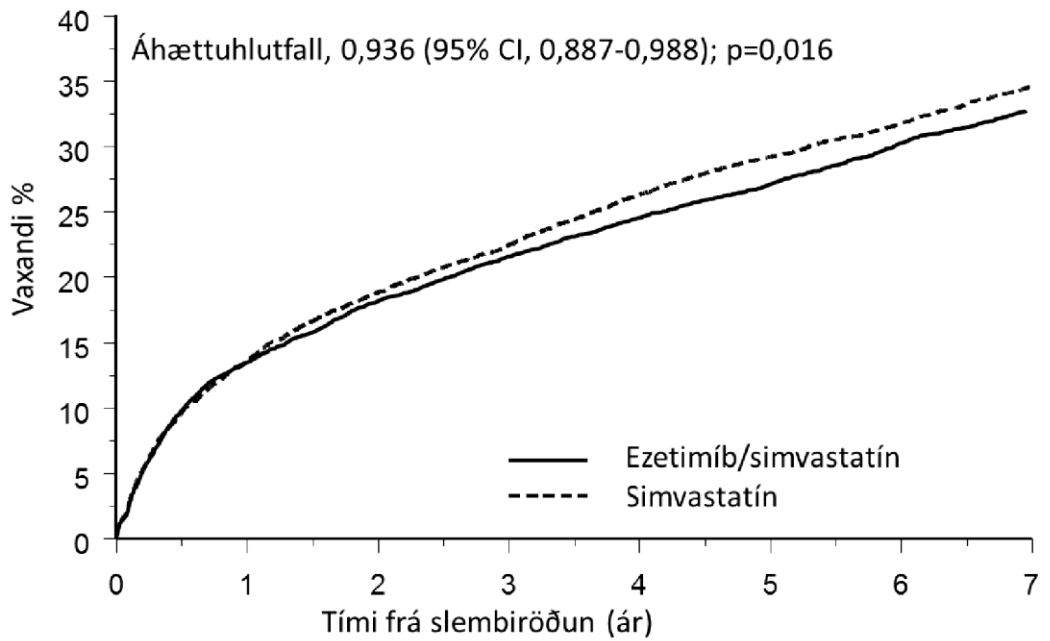
vegna bráðs kransæðaheilkennissins voru 34% sjúklinganna á statínmeðferð. Eftir eitt ár var meðalgildi LDL-kólesteróls hjá sjúklingum sem héldu áfram á meðferð 53,2 mg/dl (1,4 mmól/l) í ezetimíb-/simvastatínþópnum og 69,9 mg/dl (1,8 mmól/l) í þópnum sem fékk simvastatín einlyfjameðferð. Blóðfitugildi voru yfirleitt mæld hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram á rannsóknarmeðferðinni.

Aðalendapunkturinn var samsettur og samanstendur af dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, alvarlegum kransæðasjúkdómi (skilgreindur sem hjartadrep án dauðsfalls, staðfest hvíkul hjartaöng (unstable angina) sem krefst sjúkrahúsinnlagnar eða kransæðaáðgerð sem var gerð að minnsta kosti 30 dögum eftir slembiröðun í meðferð) og heillaslagi án dauðsfalls. Rannsóknin sýndi fram á stigvaxandi ávinning af meðferð með ezetimíbi þegar því er bætt við simvastatín við lækun samsetts aðalendapunkts sem er dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, alvarlegur kransæðasjúkdómur og heillaslag án dauðsfalls samanborið við simvastatín eitt sér (hlutfallsleg áhættuminnkun um 6,4%, $p=0,016$). Aðalendapunkturinn kom fram hjá 2.572 af 9.067 sjúklingum (7-ára Kaplan-Meier [KM] hlutfall 32,72%) í ezetimíb-/simvastatínþópnum og 2.742 af 9.077 sjúklingum (7-ára Kaplan-Meier [KM] hlutfall 34,67%) sem fengu eingöngu simvastatín. (Sjá mynd 1 og töflu 1). Gert er ráð fyrir að þessi stigvaxandi ávinningur sé svipaður við samhliðagjöf annarra statína sem sýnt hefur verið fram á að dragi úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Heildardánartíðni var óbreytt hjá þessum áhættuhópi (sjá töflu 1).

Heildarávinningur var fyrir allar gerðir heillaslags, hins vegar var lítil ómarktæk aukning á heillaslagi með blæðingu hjá ezetimíb-/simvastatínþópnum samanborið við þá sem fengu simvastatín eitt sér (sjá töflu 1). Hætta á heillaslagi með blæðingu þegar ezetimíb er gefið samhliða statíni með meiri virkni í langtíma útkomurannsókn hefur ekki verið metin.

Meðferðaráhrif ezetimíbs/simvastatíns voru yfirleitt í samræmi við heildarniðurstöður hjá mörgum undirhópum þar með talið kyn, aldur, kynþáttur, saga um sykursýki, blóðfitugrunngildi, fyrri statínmeðferð, saga um heillaslag og háþrýstingur.

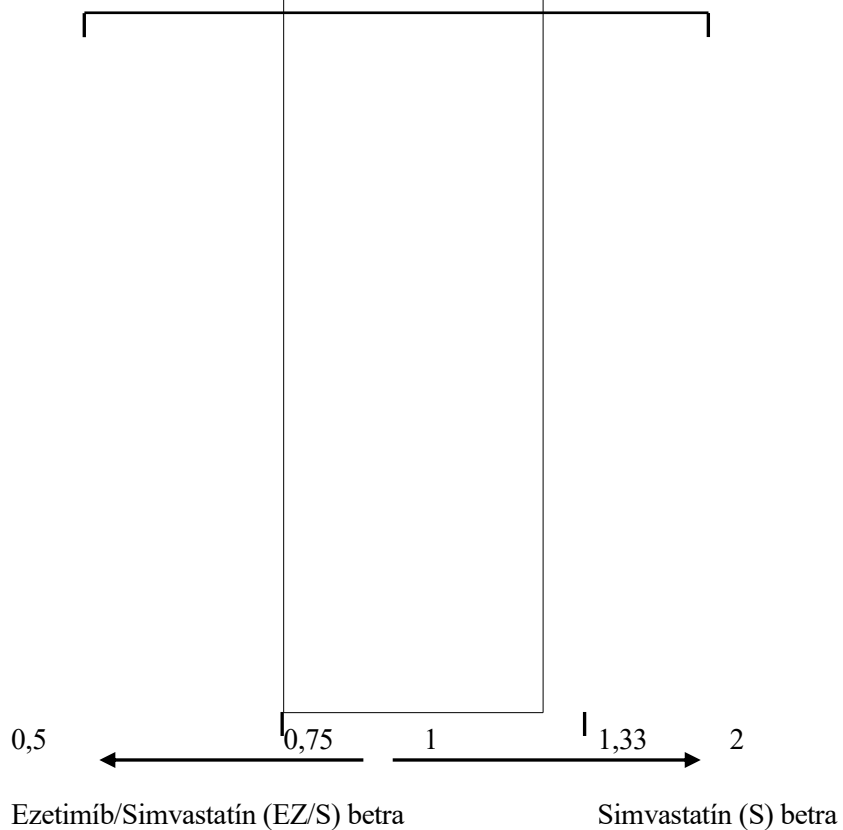
Mynd 1: Áhrif ezetimíbs/simvastatíns á samsettan aðalendapunkt sem er dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, alvarlegur kransæðasjúkdómur eða heillaslag án dauðsfalls



Einstaklingar í áhættu								
Ezetimib/simvastatín	9.067	7.371	6.801	6.375	5.839	4.284	3.301	1.906
Simvastatín	9.077	7.455	6.799	6.327	5.729	4.206	3.284	1.857

Undirhópur	Áhættuhlutfall (95% CI)	Heildar fjöldi sjúklinga	Fj. atburða (% pot ári)		Áhættuhlutf. (95% CI)
			EZ/S	S	
Allir		18144	2572 (6,4)	2742 (6,9)	0,936 (0,887, 0,988)
Kyn					
Karl		13728	1997 (6,5)	2102 (6,9)	0,952 (0,895, 1,012)
Kona		4416	575 (6,0)	640 (6,8)	0,890 (0,824, 0,961)
Aldur					
< 65 ára		10173	1320 (5,6)	1387 (5,8)	0,975 (0,904, 1,051)
>= 65 ára		7971	1252 (7,4)	1355 (8,4)	0,890 (0,824, 0,961)
Kynþáttur					
Hvítur		15202	2188 (6,5)	2340 (6,9)	0,939 (0,885, 0,995)
Ekki hvítur		2923	383 (6,0)	402 (6,6)	0,919 (0,799, 1,058)
Forsaga um sykursýki (Diabetes Mellitus)					
Já		4933	824 (8,3)	949 (9,8)	0,856 (0,779, 0,939)
Nei		13202	1748 (5,8)	1792 (5,9)	0,977 (0,915, 1,044)
Hefur áður fengið heilablóðfall					
Já		682	119 (9,3)	141 (11,2)	0,839 (0,657, 1,071)
Nei		17452	2453 (6,3)	2599 (6,7)	0,941 (0,891, 0,995)
Fyrri reynsla af síatíni					
Státínmeðferð í byrjun		6246	1082 (8,4)	1166 (9,3)	0,910 (0,838, 0,988)

Engin statínmeðferð í byrjun	11878	1489 (5,4)	1573 (5,7)	0,952 (0,887, 1,022)
Grunngildi LDL-C (mg/dL)				
≤ 95 (miðgildi)	9125	1396 (7,2)	1505 (7,8)	0,925 (0,859, 0,980)
> 95 (miðgildi)	8874	1158 (5,7)	1225 (6,0)	0,947 (0,874, 1,026)
Forsaga um háan blóðþrýsting (Hypertension)				
Já	11137	1716 (7,3)	1843 (8,0)	0,917 (0,859, 0,980)
Nei	6998	856 (5,1)	898 (5,3)	0,969 (0,883, 1,065)



Tafla 2
Alvarlegir hjarta- og æðasjúkdómar eftir meðferðarhópum hjá öllum slembiröðuðum sjúklingum í
IMPROVE-IT

<u>Niðurstaða</u>	Ezetimíb/simvastatín 10/40 mg ^a (N=9.067)		Simvastatín 40 mg ^b (N=9.077)		Áhættuhlutfall (95% CI)	p- gildi
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Samsettur aðalendapunktur verkunar (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, alvarlegur kransæðasjúkdómur og heilaslag án dauðsfalls)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Samsettir aukaendapunktur verkunar						
Dauðsfall af völdum kransæðasjúkdóms, hjartadrep án dauðsfalls, bráð kransæðaaðgerð eftir 30 daga	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Alvarlegur kransæðasjúkdómur, heilaslag án dauðsfalls, dauðsfall (allur orsakir)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep án dauðsfalls, hvíkul hjartaöng sem krefst sjúkrahúsinnlagnar, allur kransæðaaðgerðir, heilaslag án dauðsfalls	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Þættir samsettra aðalendapunkta og valdir verkunarendapunktur (fyrsta tilfelli ákveðins atburðar á hvaða tíma sem er)						
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Alvarlegur kransæðasjúkdómur						
- Hjartadrep án dauðsfalls	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
- Hvíkul hjartaöng sem krefst sjúkrahúsinnlagnar.	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
- Kransæðaaðgerð eftir 30 daga	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Heilaslag án dauðsfalls	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Öll tilvik hjartadreps (banvæn og ekki banvæn)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Öll tilvik heilaslags (banvæn og ekki banvæn)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
- Heilaslag án blæðingar ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
- Heilaslag með blæðingu	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Dauðsfall af öllum orsökum	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

a Hjá 6% voru skammtar ezetimíb/simvastatín auknir í 10/80 mg.

b Hjá 27% voru skammtar simvastatíns auknir í 80 mg.

c Kaplan-Meier mat eftir 7 ár.

d Þar með talið blóðþurrðarheilaslag eða heilaslag af óskilgreindri gerð

Forvörn gegn meiri háttar tilvikum æðasjúkdóms hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun

Rannsóknin á vörn fyrir hjarta og nýru (The Study of Heart and Renal Protection (SHARP)) var fjölþjóða, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 9.438 sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm, þriðjungur þeirra var á skilunarmeðferð við grunnlínu. Alls voru 4.650 sjúklingar settir á fastan skammt af ezetimíbi 10 mg ásamt simvastatíni 20 mg og 4.620 á lyfleysu, og miðgildi eftirfylgni var 4,9 ár. Meðalaldur sjúklinganna var 62 ár og 63% voru karlmenn, 72% af hvíta kynstofninum, 23% með sykursýki og meðal þeirra sem ekki voru á skilunarmeðferð var áætlaður meðalgauklasíunarhraði (eGFR) 26,5 ml/mín./1,73 m². Engin inntökuskilyrði voru varðandi blóðfitu. Meðal LDL-kólesteról við grunnlínu var 108 mg/dl. Eftir eitt ár, þ.m.t. sjúklingar sem ekki voru lengur á rannsóknarlyfjunum, hafði LDL-kólesteról lækkað um 26% með lyfleysu ásamt simvastatíni 20 mg eingöngu og um 38% með ezetimíbi 10 mg ásamt simvastatíni 20 mg.

Aðalsamanburður sem tiltekinn var í rannsóknaráætlun (SHARP) var greining samkvæmt meðferðaráætlun (intention-to-treat analysis) „meiri háttar tilvik æðasjúkdóms“ (meiri háttar tilvik æðasjúkdóms; skilgreint sem hjartadrep sem ekki er banvænt eða dauðsfall vegna hjartasjúkdóms, heilaslag eða hverskyns aðgerð til að endurheimta blóðflæði) einungis hjá þeim sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá meðferð með ezetimíbi ásamt simvastatíni (n=4.193) eða lyfleysu (n=4.191). Aukagreiningar fólu í sér sömu samsettu greiningu á öllum hópnum sem var slembiraðað (við grunnlínu eða eftir 1 ár) til að fá ezetimíb ásamt simvastatíni (n=4.650) eða lyfleysu (n=4620) og jafnframt einstökum þáttum samsetningarinnar.

Greining á aðalendapunkti sýndi að ezetimíb ásamt simvastatíni dró marktækt úr hættu á meiri háttar tilvikum æðasjúkdóms (tilvik hjá 749 sjúklingum í lyfleysuhópnum samanborið við 639 í hópnum sem fékk meðferð með ezetimíbi ásamt simvastatíni) með hlutfallslegri áhættuminnkun um 16% (p=0,001).

Með þessu rannsóknarsniði var samt sem áður ekki hægt að sýna fram á þátt ezetimíbs eingöngu í að draga úr hættu á meiri háttar tilvikum æðasjúkdóms hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm.

Einstakir þætti meiri háttar tilvika æðasjúkdóms hjá öllum slembiröðuðum sjúklingum eru sýndir í töflu 2. Ezetimíb ásamt simvastatíni dró marktækt úr hættu á heilaslagi og hvers kyns aðgerð til að endurheimta blóðflæði og ómarktækur tölulegur munur var á hjartadrepi án dauðsfalls og dauðfalli vegna hjartasjúkdóms, sem var meðferð með ezetimíbi ásamt simvastatíni í hag.

Tafla 3

Meiri háttar tilvik hjartasjúkdóms eftir meðferðarhópi hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað í SHARP^a

Niðurstaða	Ezetrol 10 mg ásamt simvastatíni 20 mg (N=4.650)	Lyfleysa (N=4.620)	Áhættuhlutfal (95% CI)	P-gildi
Meiri háttar tilvik æðasjúkdóms	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Hjartadrep sem ekki var banvænt	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Dauðfall vegna hjartasjúkdóms	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Heilaslag af hvaða orsök sem er	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038

Heilaslag sem ekki var vegna blæðingar	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Heilaslag vegna blæðingar	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Hvers kyns aðgerð til að endurheimta blóðflæði	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Meiri háttar tilvik vegna æðakölkunar ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Greining samkvæmt meðferðaráætlun (intention-to-treat analysis) á öllum sjúklingum í SHARP sem var slembiráðað til að fá ezetimíb ásamt simvastatíni eða lyfleysu, annaðhvort við grunnlínu eða eftir 1 ár.

^b Meiri háttar tilvik æðasjúkdóms; skilgreint sem samsetning hjartadreps sem ekki er banvænt eða dauðsfall vegna kransæðasjúkdóms, heilaslag sem er ekki vegna blæðingar og hvers kyns aðgerð til að endurheimta blóðflæði.

Lægri raunlækkun LDL-kólesteróls náðist með ezetimíbi ásamt simvastatíni meðal sjúklinga með lægri gildi LDL-kólesteróls (<2,5 mmól/l) við grunnlínu og sjúklingum sem voru á skilunarmedferð við grunnlínu en hjá öðrum sjúklingum og tilsvarendi áhættuminnkun var minni í þessum tveimur hópum.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia)

Gerð var tvíblind, slembiröðuð, 12 vikna rannsókn sem tók til 50 sjúklinga með klíniska og/eða arfgerðargreiningu á arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun, sem voru í meðferð með atorvastatíni eða simvastatíni (40 mg), með eða án samhliða LDL-blóðhrensun (apheresis). Þegar ezetimíb var gefið samhliða atorvastatíni (40 eða 80 mg) eða simvastatíni (40 eða 80 mg) varð marktæk lækkun á LDL-kólesteróli eða 15% í samanburði við aukningu úr 40 mg í 80 mg af simvastatíni eða atorvastatíni eingöngu.

Arfhrein sitósterólhækkun (Phytosterolaemia)

Í 8 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók til 37 sjúklinga með arfhreina sitósterólhækkun fengu sjúklingarnir 10 mg af ezetimíbi (fjöldi = 30) eða lyfleysu (fjöldi = 7) samkvæmt slembiröðun. Sumir sjúklinganna voru einnig í annars konar lyfjameðferð (t.d. með statíni eða resíni). Ezetimíb lækkaði marktækt tvö helstu jurtasterólin, sitósteról og campesteról, um 21% og 24% af grunnildi, hvort fyrir sig. Áhrif sitósteróllækkunar á sjúkdómsástand og dánartíðni þessa sjúklingahóps eru ekki þekkt.

Ósæðapregslí (Aortic Stenosis)

SEAS rannsóknin (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) var fjölsetra, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð að meðaltali yfir í 4,4 ár og var framkvæmd hjá 1.873 sjúklingum með ósæðapregslí án einkenna (asymptomatic aortic stenosis), staðfest með Doppler-mæli (Doppler-measured aortic peak flow velocity) á bilinu 2,5 til 4,0 m/s. Einungis sjúklingar sem ekki voru taldir þurfa statínmedferð í þeim tilgangi að minnka áhættu á hjarta og æðasjúkdómum vegna fituhrönunar voru skráðir í rannsóknina. Sjúklingum var slembiráðað í hlutföllunum 1:1 til að fá lyfleysu eða 10 mg ezetimíb ásamt 40 mg af simvastatíni daglega.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var samsetning á alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum sem fól í dauða vegna hjarta og æðasjúkdóma, endurnýjunar á ósæðaloku með skurðaðgerð, hjartabilun vegna framvindu á ósæðapregslum, hjartadrepum sem ekki leiddu til dauða, kransæðahjáveituaðgerð (CABG), bráðri kransæðapræðingu, sjúkrahúslegu vegna hvikular hjartaöngvar og heilaslagi sem er ekki af völdum blæðinga (nonhemorrhagic stroke).

Aukaendapunkturinn (secondary endpoint) var samsetning á undirflokkum er einkenndu aðalendapuntinn.

Miðað við lyfleysu, minnkaði ezetimíb/simvastatín 10/40 mg ekki marktækt áhættu á alvarlegum hjarta og æðasjúkdómum. Aðalendapunktur kom fram hjá 333 sjúklingum (35,3%) í ezetimíb-/simvastatínþópnum og hjá 335 sjúklingum (38,2%) í lyfleysu þópnum (áhættuhlutfall í ezetimíb-/simvastatínþópnum 0,96; 95% vikiörk, 0,83 til 1,12; $p=0,59$). Endurnýjun á ósæðaloku með skurðaðgerð var framkvæmd hjá 267 sjúklingum (28,3%) í ezetimíb-/simvastatínþópnum og hjá 278 sjúklingum (29,9%) í lyfleysuþópnum (áhættuhlutfall, 1,00; 95% vikiörk, 0,84 til 1,18; $p=0,97$). Blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóma atvik (ischemic cardiovascular events) kom fram hjá færri sjúklingum í ezetimíb-/simvastatínþópnum ($n=148$) en í lyfleysuþópnum ($n=187$) (áhættuhlutfall, 0,78; 95% vikiörk, 0,63 til 0,97; $p=0,02$) aðallega vegna þess hve lítill fjöldi sjúklinga gekkst undir kransæðahjáveitu aðgerð.

Krabbamein kom oftar fyrir í ezetimíb-/simvastatínþópnum (105 miðað við 70, $p=0,01$). Klínískt mikilvægi á þessari athugun er óljóst eins og í stærri SHARP rannsókninni þar sem ekki var munur á heildarfjölda sjúklinga sem fékk krabbamein af hvaða tegund sem er (438 í ezetimíb-/simvastatínþópnum samanborið við 439 í lyfleysuþópnum). Að auki var ekki munur á heildarfjölda sjúklinga með nýtilkominn illkynja sjúkdóm í IMPROVE-IT rannsókninni (853 í ezetimíb-/simvastatínþópnum á móti 863 í simvastatínþópnum og þess vegna urðu niðurstöður SHARP og IMPROVE-IT rannsókna ekki til að staðfesta niðurstöður SEAS-rannsóknarinnar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Ezetimíb frásogast hratt eftir inntöku og umbrotnar með samtengingu í lyfjafræðilega virkt fenólgúkúróníð (ezetimíb-glúkúróníð). Meðalhámarksplasmaþéttni (C_{max}) ezetimíb-glúkúróníðs næst innan 1 til 2 klukkustunda og meðalhámarksplasmaþéttni ezetimíbs innan 4 til 12 klukkustunda. Ekki er unnt að meta nýtingu (absolute bioavailability) ezetimíbs vegna þess að efnasambandið er nánast óleysanlegt í vatnslausn til gjafar í æð.

Neysla fæðu (fiturik eða fitusnauð máltíð) samtímis inntöku lyfsins hafði engin áhrif á aðgengi ezetimíbs eftir inntöku þegar það var gefið í 10 mg Ezetimib Medical Valley töflum. Ezetimib Medical Valley má taka inn með eða án fæðu.

Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá mönnum er 99,7% fyrir ezetimíb og 88 til 92% fyrir ezetimíb-glúkúróníð.

Umbrot

Ezetimíb umbrotnar fyrst og fremst í smágirni og lifur með glúkúróníð-tengingu (hvarf af fasa II) með eftirfarandi útskilnaði með galli. Lágmarks oxun (hvarf af fasa I) hefur komið fram hjá öllum dýrategundum sem rannsóknirnar hafa tekið til. Ezetimíb og ezetimíb-glúkúróníð eru meginlyfjaefnin sem greinast í plasma og er ezetimíb u.þ.b. 10 til 20% af heildarlyfinu, en ezetimíb-glúkúróníð u.þ.b. 80 til 90%. Brotthvarf bæði ezetimíbs og ezetimíb-glúkúróníðs úr plasma er hægt, en marktæk lifrar-þarma endurupptaka á sér stað (enterohepatic recycling). Helmingunartími ezetimíbs og ezetimíb-glúkúróníðs er u.þ.b. 22 klukkustundir.

Brotthvarf

Eftir inntöku ^{14}C -ezetimíbs (20 mg) hjá mönnum, voru u.þ.b. 93% geislavirkninnar í plasma frá heildarmagni ezetimíbs. Um það bil 78% af þeirri geislavirkni sem gefin var kom fram í saur og u.þ.b. 11% í þvagi, á 10 daga söfnunartímabili. Eftir 48 klukkustundir var engin geislavirkni greinanleg í plasma.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahvörf ezetimíbs eru svipuð hjá börnum og fullorðnum. Niðurstöður um lyfjahvörf hjá börnum <6 ára liggja ekki fyrir. Klínísk reynsla hjá börnum og unglingum telur með sjúklinga sem hafa arfhreina ættgenga kólesterólhækkun (homozygous familial hypercholesterolaemia), arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia) eða sitósterólhækkun (homozygous sitosterolaemia).

Aldraðir

Plasmaþéttni heildar ezetimíbs er u.þ.b. tvöfalt hærrí hjá öldruðum (\square 65 ára) en hjá ungu fólki (18 til 45 ára). LDL-kólesteróllækkun og öryggi eru sambærileg hjá öldruðum og yngri einstaklingum sem meðhöndlaðir eru með Ezetimib Medical Valley. Því er ekki þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir stakan 10 mg skammt af ezetimíbi stækkaði meðal-AUC (meðalflatarmál undir tíma-blóðþéttiferlinu) fyrir heildar ezetimíb hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi 5 eða 6) u.þ.b. 1,7 falt í samanburði við heilbrigða einstaklinga. Í 14 daga rannsókn með endurteknum skömmtum (10 mg á dag) hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi 7 til 9) var meðal-AUC fyrir heildar ezetimíb u.þ.b. fjórfalt á 1. og 14. degi í samanburði við heilbrigða einstaklinga. Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Vegna þess að áhrif aukinnar þéttni ezetimíbs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh gildi > 9) eru ekki þekkt, er ekki mælt með notkun Ezetimib Medical Valley hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Eftir stakan 10 mg skammt af ezetimíbi stækkaði meðal-AUC heildar ezetimíbs u.þ.b. 1,5 falt hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (fjöldi = 8, meðal CrCl < 30 ml/mín./1,73m²), í samanburði við heilbrigða einstaklinga (fjöldi = 9). Þessar niðurstöður eru ekki taldar hafa marktæka klíníska þýðingu. Því er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Að auki var einn sjúklingur í rannsókninni (sem hafði farið í nýrnaígræðslu, og fékk mörg lyf, þ.á m. ciklósporín) sem hafði 12-falda þéttni heildar ezetimíbs.

Kyn

Plasmaþéttni heildar ezetimíbs er heldur hærrí (u.þ.b. 20%) hjá konum en körlum. LDL-kólesteróllækkun og öryggi eru sambærileg hjá konum og körlum sem eru meðhöndluð með Ezetimib Medical Valley. Því er aðlögun skammta ekki nauðsynleg með tilliti til kynja.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eitrunareinkenna varð ekki vart í einstökum líffærum í dýraránnsóknunum sem rannsökuðu langvarandi eitrunaráhrif ezetimíbs. Hjá hundum sem fengu ezetimíb í 4 vikur (\square 0,03 mg/kg/dag), jókst þéttni kólesteróls í galli í gallblöðru u.þ.b. 2,5-3,5 falt. Samt sem áður kom hvorki fram aukin tíðni gallsteina né aukning annarra aukaverkana frá lifur eða gallvegum, þegar hundum voru gefin 300 mg/kg/dag í eitt ár. Ekki er ljóst hvaða þýðingu þessar niðurstöður hafa fyrir menn. Ekki er hægt að útiloka að um aukna steinamyndandi áhættu geti verið ræða hjá mönnum í tengslum við meðferðarskammta ezetimíb.

Í rannsóknunum á samhliða lyfjagjöf ezetimíbs og statína komu sömu eitrunaráhrif fram og þau sem eru dæmigerð fyrir statín ein sér. Sum eitrunaráhrif voru meira áberandi en þegar statín eru gefin ein sér. Þetta er rakið til lyfhrifa-/lyfjahvarfa milliverkana vegna samhliða lyfjagjafa. Engar slíkar milliverkanir áttu sér stað í klínísku rannsóknunum. Vöðvakvillar komu einungis fram í rottum eftir að þeim höfðu verið gefnir skammtar sem voru margfalt stærri en skammtar ætlaðir mönnum (næstum 20 falt AUC fyrir statín og 500 til 2000 falt AUC fyrir virku umbrotsefnin).

Í röð *in vivo* og *in vitro* prófana hafði ezetimíb, gefið eitt sér eða samhliða statíni, engar eiturverkanir á erfðaeftni. Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ezetimíbs voru neikvæðar.

Ezetimíb hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum, olli ekki vansköpunum hjá rottum eða kaninum, né hafði áhrif á fósturþroska fyrir fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Ezetimíb fór yfir fylgju hjá þunguðum rottum og kaninum sem voru gefnir margir skammtar upp á 1.000 mg/kg/daglega. Samhliðagjöf ezetimíbs og statína olli ekki vansköpunum hjá rottum. Hjá þunguðum kaninum kom fram lág tíðni vanskapana í beinagrind (samvaxnir bringubeinsliðir, samvaxnir neðstu hryggjaliðir, fækkun neðstu hryggjaliða). Samhliðagjöf ezetimíbs og lóvastatíns hafði banvæn áhrif á fóstur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Míkrókristallaður sellulósi
Copóvídón K 28
Crosopóvídón (týpa B)
Natríumlárílsúlfat
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gegnsæjar Triplex (PVC/PE/PVDC)/álþynnur sem eru opnaðar með því að ýta í gegn, í pakkningum sem innihalda 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 112, eða 300 töflur.

HDPE glas með kísilgelþurrkefni í pólýprópýlen loki.
Pakkningastærðir 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarástafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/076/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

7. janúar 2026.