

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe Sandoz 10 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 64.1 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot bijna witte, ovale tabletten (7,4 mm x 4,0 mm) bedrukt met "10" aan één kant en "EZT" aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Primaire hypercholesterolemie*

Ezetimibe Sandoz toegediend samen met een HMG-CoA-reductaseremmer (statine) is geïndiceerd in aanvulling op een dieet voor gebruik bij patiënten met een primaire (heterozygote familiale en niet-familiale) hypercholesterolemie die niet goed onder controle zijn met een statine alleen.

Ezetimibe Sandoz in monotherapie is geïndiceerd in aanvulling op een dieet voor gebruik bij patiënten met een primaire (heterozygote familiale en niet-familiale) hypercholesterolemie bij wie een statine niet geschikt wordt geacht of die een statine niet verdragen.

*Preventie van cardiovasculaire voorvallen*

Ezetimibe Sandoz is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verlagen (zie rubriek 5.1) bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS), als toevoeging aan een reeds toegepaste statinetherapie of gelijktijdig gestart met een statine.

### *Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)*

Ezetimibe Sandoz toegediend samen met een statine is geïndiceerd in aanvulling op een dieet voor gebruik bij patiënten met HoFH. De patiënten kunnen nog andere aanvullende behandelingen krijgen (bijv. LDL-afereze).

### *Homozygote sitosterolemie (Fytosterolemie)*

Ezetimibe Sandoz is aangewezen als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met homozygote familiale sitosterolemie.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De patiënt moet een geschikt lipidenverlagend dieet krijgen en moet dat dieet voortzetten tijdens behandeling met Ezetimibe Sandoz.

De wijze van toediening is per os. De aanbevolen dosering is één tablet Ezetimibe Sandoz van 10 mg per dag. Ezetimibe Sandoz kan op eender welk tijdstip van de dag worden toegediend, met of zonder voedsel.

Als Ezetimibe Sandoz wordt toegevoegd aan een statine, moet de geïndiceerde, gebruikelijke startdosering van de statine in kwestie of de eventuele hoger ingestelde dosering van de statine worden voortgezet. In dit kader moeten de toedieningsinstructies voor de betreffende statine worden geraadpleegd.

### ***Gebruik bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval***

Voor een extra verlaging van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval, kan Ezetimibe Sandoz 10 mg toegediend worden met een statine met bewezen cardiovasculair voordeel.

### *Gelijktijdige toediening met galzuursequestrerende middelen*

Ezetimibe Sandoz moet worden toegediend  $\geq 2$  uur vóór of  $\geq 4$  uur na toediening van een galzuursequestrerend middel.

### *Ouderen*

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een specialist.

Kinderen en adolescenten  $\geq 6$  jaar: de veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare

gegevens worden beschreven in rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wanneer **Ezetimibe Sandoz** samen met een statine wordt toegediend, moeten de toedieningsinstructies voor een statine bij kinderen worden geraadpleegd.

Kinderen < 6 jaar: de veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe bij kinderen < 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Leverinsufficiëntie*

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 5 tot 6). Een behandeling met **Ezetimibe Sandoz** wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child-Pughscore 7 tot 9) of ernstige (Child-Pughscore > 9) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2.)

#### *Nierinsufficiëntie*

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Als **Ezetimibe Sandoz** tegelijk met een statine wordt toegediend, moet u de SPK van dat geneesmiddel nalezen.

Behandeling met **Ezetimibe Sandoz** samen met een statine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

**Ezetimibe Sandoz** toegediend samen met een statine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of een onverklaarde, persisterende stijging van de serumtransaminasen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Als **Ezetimibe Sandoz** tegelijk met een statine wordt toegediend, moet u de SPK van dat geneesmiddel nalezen.

#### *Leverenzymen*

In gecontroleerde studies waarin patiënten ezetimibe samen met een statine kregen, zijn opeenvolgende stijgingen van de transaminasen ( $\geq 3x$  de bovengrens van het normale bereik [BLN]) waargenomen. Als **Ezetimibe Sandoz** tegelijk met een statine wordt toegediend, moeten leverfunctietests worden uitgevoerd voor het starten van de behandeling en volgens de aanbevelingen voor de statine (zie rubriek 4.8.)

In de IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) werden 18.144 patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag (n=9067) of simvastatine 40 mg per dag (n=9077). Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen ( $\geq 3 \times \text{BLN}$ ) 2,5% voor ezetimibe/simvastatine en 2,3% voor simvastatine (zie rubriek 4.8).

In een gecontroleerde klinische studie waarin meer dan 9.000 patiënten met chronisch nierlijden gerandomiseerd werden naar 10 mg ezetimibe in combinatie met 20 mg simvastatine per dag (n=4.650) of placebo (n=4.620) (mediane follow-upperiode: 4,9 jaar), was de incidentie van opeenvolgende stijgingen van de transaminasen ( $> 3 \times \text{BLN}$ ) 0,7% met ezetimibe in combinatie met simvastatine en 0,6% met placebo (zie rubriek 4.8).

### *Skeletspier*

In de postmarketingperiode met ezetimibe zijn gevallen van myopathie en rabdomyolyse gerapporteerd.

De meeste patiënt die rabdomyolyse ontwikkelden, namen een statine in samen met ezetimibe. Rabdomyolyse is in zeer zeldzame gevallen echter ook gerapporteerd met ezetimibe als monotherapie en zeer zelden bij toevoeging van ezetimibe aan andere middelen waarvan bekend is dat ze het risico op rabdomyolyse verhogen. Als myopathie wordt vermoed op grond van spiersymptomen of wordt bevestigd door een creatinefosfokinasegehalte (CPK)  $> 10 \times$  de BLN, moeten **Ezetimibe Sandoz**, een eventuele statine en eventuele andere van deze middelen die de patiënt nog inneemt, onmiddellijk worden stopgezet. Alle patiënt die een behandeling met **Ezetimibe Sandoz** starten, moeten worden ingelicht over het risico op myopathie en moeten onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte onmiddellijk melden (zie rubriek 4.8).

In de IMPROVE-IT-studie werden 18.144 patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag (n=9.067) of simvastatine 40 mg per dag (n=9.077). Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van myopathie 0,2% voor ezetimibe/simvastatine en 0,1% voor simvastatine, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal BLN of twee opeenvolgende observaties van CK  $\geq 5$  en  $< 10$  maal BLN. De incidentie van rabdomyolyse was 0,1% voor ezetimibe/simvastatine en 0,2% voor simvastatine, waarbij rabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal BLN met bewijs voor nierschade,  $\geq 5$  maal BLN en  $< 10$  maal BLN bij twee opeenvolgende waarnemingen met bewijs voor nierschade of CK  $\geq 10.000$  IE/l zonder bewijs voor nierschade (zie rubriek 4.8).

In een klinische studie waarin meer dan 9.000 patiënten met chronisch nierlijden gerandomiseerd werden naar 10 mg ezetimibe in combinatie met 20 mg simvastatine per dag (n=4.650) of placebo (n=4.620) (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van myopathie/rabdomyolyse 0,2% met ezetimibe in combinatie met simvastatine en 0,1% met placebo (zie rubriek 4.8).

### *Leverinsufficiëntie*

Aangezien de effecten van de hogere blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie niet bekend zijn, wordt **Ezetimibe Sandoz** niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid en de veiligheid van ezetimibe bij patiënten van 6 tot 10 jaar met heterozygote familiale of niet-familiale hypercholesterolemie zijn geëvalueerd in een placebogecontroleerde klinische studie met een duur van 12 weken. De effecten van behandeling met ezetimibe gedurende periodes van > 12 weken zijn niet onderzocht in deze leeftijdsgroep (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Ezetimibe is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 6 jaar (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De werkzaamheid en de veiligheid van ezetimibe toegediend samen met simvastatine bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn geëvalueerd in een gecontroleerde klinische studie bij adolescente jongens (tannerstadium II of hoger) en bij meisjes die al minstens één jaar menstruaties hadden.

In deze beperkte, gecontroleerde studie was er doorgaans geen aantoonbaar effect op de groei of de seksuele rijping bij de adolescente jongens en meisjes en was er geen effect op de duur van de menstruatiecyclus bij meisjes. De effecten van ezetimibe gedurende een behandeling > 33 weken op de groei en de seksuele rijping zijn echter niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.8)

De veiligheid en de werkzaamheid van **Ezetimibe Sandoz** toegediend samen met simvastatine in een dosering van meer dan 40 mg per dag zijn niet onderzocht bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar.

De veiligheid en werkzaamheid van **Ezetimibe Sandoz** toegediend samen met simvastatine zijn niet onderzocht bij pediatrische patiënten < 10 jaar (zie rubrieken 4.2 en 4.8.)

De langetermijnwerkzaamheid van een behandeling met **Ezetimibe Sandoz** bij patiënten jonger dan 17 jaar wat betreft het verlagen van de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd is niet onderzocht.

#### *Fibraten*

De veiligheid en de werkzaamheid van **Ezetimibe Sandoz** toegediend samen met fibraten zijn niet vastgesteld.

Bij vermoeden van cholelithiasis bij een patiënt die **Ezetimibe Sandoz** en fenofibraat krijgt, is een onderzoek van de galblaas geïndiceerd en moet deze behandeling worden stopgezet (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### *Ciclosporine*

Voorzichtigheid is geboden bij het starten van **Ezetimibe Sandoz** in de setting van ciclosporine. De ciclosporineconcentraties moeten worden gevolgd bij patiënten die **Ezetimibe Sandoz** en ciclosporine krijgen (zie rubriek 4.5).

#### *Anticoagulantia*

Als **Ezetimibe Sandoz** wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarineanticoagulans of fluïdion, moet de International Normalised Ratio (INR) goed worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

#### *Hulpstof*

**Ezetimibe Sandoz** bevat natrium en lactose

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

In preklinisch onderzoek werd aangetoond dat ezetimibe de geneesmiddelenmetaboliserende cytochroom P450-enzymen niet induceert. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door de cytochromen P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4 of N-acetyltransferase.

In klinische interactiestudies had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van dapson, dextromethorfan, digoxine, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol en levonorgestrel), glipizide, tolbutamide of midazolam bij gelijktijdige toediening. Cimetidine had bij gelijktijdige toediening met ezetimibe geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe.

#### *Antacida*

Concomiterende toediening van antacida verlaagde de absorptiesnelheid van ezetimibe, maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Deze lagere absorptiesnelheid wordt klinisch niet significant geacht.

#### *Colestyramine*

Concomiterende toediening van colestyramine verlaagde de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) van de totale hoeveelheid ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55%. De incrementele verlaging van de low-density lipoproteïn cholesterol (LDL-C) bij toevoeging van **Ezetimibe Sandoz** aan colestyramine kan door die interactie worden afgezwakt (zie rubriek 4.2).

#### *Fibraten*

Bij patiënten die fenofibraat en **Ezetimibe Sandoz** krijgen, moeten de artsen zich bewust zijn van het mogelijke risico op cholelithiase en galblaaslijden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Bij vermoeden van cholelithiase bij een patiënt die Ezetimibe Sandoz en fenofibraat krijgt, is een onderzoek van de galblaas geïndiceerd en moet deze behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Concomiterende toediening van fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de totale ezetimibeconcentraties licht (met respectievelijk ongeveer factor 1,5 en 1,7).

Gelijktijdige toediening van Ezetimibe Sandoz met andere fibraten is niet onderzocht.

Fibraten kunnen de cholesterolexcretie in de gal verhogen, wat kan leiden tot cholelithiase. In dierstudies verhoogde ezetimibe soms de cholesterol in de gal in de galblaas, maar niet bij alle diersoorten (zie rubriek 5.3). Een lithogeen risico bij therapeutisch gebruik van Ezetimibe Sandoz kan niet worden uitgesloten.

#### *Statines*

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties gezien wanneer ezetimibe tegelijk met atorvastatine, simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine of rosuvastatine werd toegediend.

#### *Ciclosporine*

In een studie bij acht patiënten met een niertransplantaat en met een creatinineklaring > 50 ml/min. die een stabiele dosering van ciclosporine kregen, resulteerde een enkele dosis van 10 mg ezetimibe in een stijging van de gemiddelde AUC van de totale hoeveelheid ezetimibe met factor 3,4 (spreiding factor 2,3 tot 7,9) in vergelijking met een gezonde controlepopulatie die alleen ezetimibe kreeg in een andere studie (n = 17). In een andere studie vertoonde een patiënt met een niertransplantaat met ernstige nierinsufficiëntie die ciclosporine en nog meerdere andere geneesmiddelen kreeg, een 12-maal sterkere blootstelling aan de totale hoeveelheid ezetimibe dan controlepatiënten die alleen ezetimibe kregen. In een cross-overstudie met twee perioden bij twaalf gezonde proefpersonen resulteerde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen samen met één enkele dosis ciclosporine van 100 mg op dag 7 in een stijging van de AUC van ciclosporine met gemiddeld 15% (spreiding 10% daling tot 51% stijging) in vergelijking met één enkele dosis van 100 mg ciclosporine alleen. Er werd geen gecontroleerde studie van het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij patiënten met een niertransplantaat uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van Ezetimibe Sandoz in de setting van ciclosporine. De ciclosporineconcentraties moeten worden gevolgd bij patiënten die Ezetimibe Sandoz en ciclosporine krijgen (zie rubriek 4.4).

#### *Anticoagulantia*

Concomiterende toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal per dag) had geen significant effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd in een studie bij twaalf gezonde volwassen mannen. In de postmarketingperiode zijn echter gevallen gerapporteerd van een verhoogde International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe werd toegevoegd aan warfarine of fluindion. Als Ezetimibe Sandoz wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarineanticoagulans of fluindion, moet de INR goed worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ezetimibe Sandoz toegediend samen met een statine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3); zie de SPK voor de desbetreffende statine.

### Zwangerschap

Ezetimibe Sandoz mag aan zwangere vrouwen alleen worden gegeven als het duidelijk noodzakelijk is. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Ezetimibe Sandoz tijdens de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek over het gebruik van ezetimibe als monotherapie duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryofetale ontwikkeling, de geboorte of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Ezetimibe Sandoz mag niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Studies bij ratten hebben uitgewezen dat ezetimibe in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of ezetimibe bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens voorhanden over de effecten van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij de mens. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werd geen onderzoek naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. Bij het rijden met een voertuig of bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat duizeligheid is gerapporteerd.

## 4.8 Bijwerkingen

### Getabelleerde lijst van bijwerkingen (klinische studies en postmarketingervaring)

In klinische studies met een duur van maximaal 112 weken werd ezetimibe 10 mg per dag alleen toegediend aan 2.396 patiënten samen met een statine aan 11.308 patiënten of met fenofibraat aan 185 patiënten. Bijwerkingen waren gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar met ezetimibe en placebo. Ook het aantal patiënten dat de behandeling heeft stopgezet wegens bijwerkingen, was vergelijkbaar tussen ezetimibe en placebo.

#### *Ezetimibe alleen toegediend of samen met een statine*

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ezetimibe (N=2.396) en met een hogere frequentie dan in de placebogroep (N=1.159) of die werden behandeld met ezetimibe samen met een statine (N=11.308) en met een hogere frequentie dan bij toediening van het statine alleen (N=9.361). Bijwerkingen uit de



postmarketingperiode werden afgeleid van rapporten met toediening van ezetimibe alleen of samen met een statine.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| <b>Ezetimibe als monotherapie</b>  |   |                   |
|--|---|-------------------|
| <b>Systeem-/orgaanklasse</b>   | <b>Bijwerkingen</b>   | <b>Frequentie</b> |
| Onderzoeken  | verhoogde ALT en/of AST, verhoogd CPK in het bloed, verhoogd gammaglutamyltransferase, abnormale leverfunctietest | soms              |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen                        | hoesten   | soms              |
| Maagdarmstelselaandoeningen  | buikpijn, diarree, flatulentie  | vaak              |
|  | dyspepsie, gastro-oesofageale refluxziekte, nausea  | soms              |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen                                   | gewrichtspijn, spierspasmen, nekpijn  | soms              |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen   | minder eetlust  | soms              |
| Bloedvataandoeningen   | warmteopwellingen, hypertensie  | soms              |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen                            | vermoeidheid  | vaak              |
|  | pijn in de borstkas, pijn   | soms              |
| <b>Bijkomende bijwerkingen met ezetimibe toegediend tegelijk met een statine</b> |   |                   |
| <b>Systeem-/orgaanklasse</b>   | <b>Bijwerkingen</b>   | <b>Frequentie</b> |
| Onderzoeken  | ALT en/of AST verhoogd  | vaak              |
| Zenuwstelselaandoeningen   | hoofdpijn   | vaak              |
|  | paresthesie   | soms              |
| Maagdarmstelselaandoeningen  | droge mond, gastritis   | soms              |
| Huid- en onderhuidaandoeningen   | pruritus, uitslag, urticaria  | soms              |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen                                   | spierpijn   | vaak              |
|  | rugpijn, spierzwakte, pijn in extremiteit   | soms              |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen                            | asthenie, perifeer oedeem   | Soms              |
| <b>Postmarketingperiode (met of zonder een statine)</b>                          |   |                   |
| <b>Systeem-/orgaanklasse</b>   | <b>Bijwerkingen</b>   | <b>Frequentie</b> |

|   |  |                     |
|---|--|---------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | trombocytopenie  | frequentie onbekend |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | duizeligheid, paresthesie  | frequentie onbekend |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | dyspneu  | frequentie onbekend |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | pancreatitis; obstipatie   | frequentie onbekend |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | erythema multiforme  | frequentie onbekend |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | myalgie; myopathie/rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4)                             | frequentie onbekend |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | asthenie   | frequentie onbekend |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | overgevoeligheid, inclusief huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem | frequentie onbekend |
| Lever- en galaandoeningen                                 | hepatitis; cholelithiase; cholecystitis  | frequentie onbekend |
| Psychische stoornissen                                    | depressie  | frequentie onbekend |

#### Ezetimibe toegediend tegelijk met fenofibraat

Maagdarmstelselaandoeningen: buikpijn (vaak).

In een multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische studie bij patiënten met een gemengde hyperlipidemie werden 625 patiëntgedurende maximaal 12 weken behandeld en 576 patiëntgedurende maximaal 1 jaar. In deze studie hebben 172 patiënt die werden behandeld met ezetimibe en fenofibraat, de behandeling van 12 weken voltooid en hebben 230 patiënt die werden behandeld met ezetimibe en fenofibraat (onder wie 109 die de eerste 12 weken ezetimibe alleen hadden gekregen), de behandeling van 1 jaar voltooid. Deze studie was niet ontworpen om de behandelingsgroepen te vergelijken wat het optreden van weinig frequente bijwerkingen betreft. De incidentie (95% BI) van klinisch belangrijke stijgingen (> 3x BLN, consecutief) van de serumtransaminasen was 4,5% (1,9 - 8,8) met fenofibraat bij monotherapie en 2,7% (1,2 - 5,4) met fenofibraat samen met ezetimibe gecorrigeerd voor blootstelling aan de behandeling. De overeenstemmende incidentie van cholecystectomie was 0,6% (0,0 - 3,1) met fenofibraat bij monotherapie en 1,7% (0,6 - 4,0) met ezetimibe samen met fenofibraat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Pediatrische patiënten (6 tot 17 jaar)

In een studie bij pediatrische (6 tot 10 jaar) patiënten met heterozygote familiale of niet-familiale hypercholesterolemie (n = 138) werd een stijging van ALT en/of AST ( $\geq 3x$  BLN, consecutief) waargenomen bij 1,1% (1 patiënt) van de patiënt die werden behandeld met

ezetimibe in vergelijking met 0% in de placebogroep. Er waren geen CPK-stijgingen ( $\geq 10 \times$  BLN). Er werden geen gevallen van myopathie gerapporteerd.

In een afzonderlijke studie bij adolescentie (10 tot 17 jaar) patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 248) werd een stijging van ALT en/of AST ( $\geq 3 \times$  BLN, consecutief) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de patiënten die werden behandeld met ezetimibe/simvastatine in vergelijking met 2% (2 patiënten) van de patiënten die werden behandeld met simvastatine als monotherapie. Wat de CPK-stijging betreft ( $\geq 10 \times$  BLN), waren deze cijfers respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0%. Er werden geen gevallen van myopathie gerapporteerd.

Deze studies waren niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen.

#### Patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval

In de IMPROVE-IT-studie (zie rubriek 5.1) waarbij 18.144 patiënten behandeld werden met ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9.067, van wie 6% opwaarts werd getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg) of met simvastatine 40 mg (n=9.077, van wie 27% opwaarts werd getitreerd naar simvastatine 80 mg) waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar gedurende een mediane follow-upperiode van 6,0 jaar. Het percentage stopzettingen als gevolg van bijwerkingen was 10,6% bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 10,1% bij met simvastatine behandelde patiënten. De incidentie van myopathie was 0,2% voor ezetimibe/simvastatine en 0,1% voor simvastatine, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal BLN of twee opeenvolgende observaties van CK  $\geq 5$  en  $< 10$  maal BLN. De incidentie van rhabdomyolyse was 0,1% voor ezetimibe/simvastatine en 0,2% voor simvastatine, waarbij rhabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal BLN met bewijs van nierschade,  $\geq 5$  maal BLN en  $< 10$  maal BLN bij twee opeenvolgende gevallen met bewijs van nierschade of CK  $\geq 10.000$  IE/l zonder bewijs van nierschade. De incidentie van opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ( $\geq 3 \times$  BLN) was 2,5% voor ezetimibe/simvastatine en 2,3% voor simvastatine (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan de galblaas werden gemeld bij 3,1% tegenover 3,5% van de patiënten toegewezen aan respectievelijk ezetimibe/simvastatine en simvastatine. De incidentie van hospitalisatie als gevolg van cholecystectomie was 1,5% in beide behandelgroepen. De diagnose van kanker (gedefinieerd als elke nieuwe maligniteit) gedurende deze studie was respectievelijk 9,4% versus 9,5%.

#### Patiënten met chronische nierziekte

In de SHARP-studie (Study of Heart and Renal Protection, zie rubriek 5.1), waarin meer dan 9.000 patiënten behandeld werden met een vaste dosiscombinatie van 10 mg ezetimibe met 20 mg simvastatine per dag (n=4.650) of met placebo (n=4.620), waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar tijdens een mediane follow-upperiode van 4,9 jaar. In deze studie werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen van de behandeling wegens bijwerkingen geregistreerd. Het percentage patiënten dat de behandeling stopzette wegens bijwerkingen was vergelijkbaar (10,4% van de patiënten die behandeld werden met ezetimibe in combinatie met simvastatine, en 9,8% van de patiënten die behandeld werden met placebo). De incidentie van myopathie/rhabdomyolyse was 0,2% bij de patiënten die

behandeld werden met ezetimibe in combinatie met simvastatine, en 0,1% bij de patiënten die behandeld werden met placebo. Consecutieve stijgingen van de transaminasen ( $> 3 \times \text{BLN}$ ) traden op bij 0,7% van de patiënten die behandeld werden met ezetimibe in combinatie met simvastatine in vergelijking met 0,6% van de patiënten die behandeld werden met placebo (zie rubriek 4.4). In deze studie werden geen statistisch significante stijgingen gezien in de incidentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen, waaronder kanker (9,4% voor ezetimibe in combinatie met simvastatine; 9,5% voor placebo), hepatitis, cholecystectomie of complicaties van galstenen of pancreatitis.

### Laboratoriumwaarden

In gecontroleerde klinische monotherapiestudies was de incidentie van klinisch belangrijke stijgingen van de serumtransaminasen (ALT en/of AST  $\geq 3 \times \text{BLN}$ , consecutief) vergelijkbaar met ezetimibe (0,5%) en placebo (0,3%). In studies waarin ezetimibe met een statine werd toegediend, was de incidentie 1,3% bij de patiënten die werden behandeld met ezetimibe plus een statine, en 0,4% bij de patiënten die werden behandeld met een statine alleen. Deze stijgingen waren doorgaans asymptomatisch, gingen niet gepaard met cholestase en de waarden daalden weer tot de beginwaarde na stopzetting van de behandeling of bij voortzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4.)

In klinische studies werd een CPK  $> 10 \times \text{BLN}$  gerapporteerd bij 4 van de 1.674 (0,2%) patiënten die werden behandeld met ezetimibe alleen tegenover 1 op de 786 (0,1%) patiënten die een placebo kregen, en bij 1 op de 917 (0,1%) patiënten die ezetimibe én een statine kregen tegenover 4 van de 929 (0,4%) patiënten die alleen een statine kregen. Er waren niet meer gevallen van myopathie of rhabdomyolyse met ezetimibe dan in de relevante controlegroep (placebo of statine alleen) (zie rubriek 4.4.).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten,

Afdeling Vigilantie,

Postbus 97,

B-1000 BRUSSEL Madou,

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be),

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

In klinische studies werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen gedurende maximaal 14 dagen of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie gedurende maximaal 56 dagen doorgaans goed verdragen. Bij dieren werd geen toxiciteit waargenomen na eenmalige orale doses van 5.000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3.000 mg/kg bij honden.

Er zijn enkele gevallen van overdosering van ezetimibe gerapporteerd: de meeste gingen niet gepaard met bijwerkingen. De gerapporteerde bijwerkingen waren niet ernstig. In

geval van een overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden toegepast.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere lipidenmodificerende middelen, ATC-code: C10AX09

#### Werkingsmechanisme

Ezetimibe Sandoz behoort tot een nieuwe klasse van lipidenverlagende verbindingen die selectief de absorptie van cholesterol in de darm en aanverwante plantsterolen remt. Ezetimibe Sandoz is per os actief en heeft een ander werkingsmechanisme dan andere klassen van cholesterolverlagende verbindingen (bijv. statines, galzuursequestreerende middelen [harsen], fibrinezuurderivaten en plantstanolen). De moleculaire target van ezetimibe is de steroltransporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), die zorgt voor de opname van cholesterol in de darmen en fytoosterolen.

Ezetimibe trekt naar de borstelzoom van de dunne darm en remt er de absorptie van cholesterol, wat leidt tot een daling van de afgifte van cholesterol van de darmen naar de lever; statines verminderen de cholesterol synthese in de lever en die twee mechanismen samen resulteren in een complementaire verlaging van de cholesterolconcentratie. In een klinische studie van twee weken bij 18 patiënten met hypercholesterolemie remde ezetimibe de intestinale cholesterolabsorptie met 54% in vergelijking met placebo.

#### Farmacodynamische effecten

Er werd een reeks preklinische onderzoeken uitgevoerd om de selectiviteit van ezetimibe bij het remmen van de cholesterolabsorptie te bepalen. Ezetimibe remde de absorptie van [<sup>14</sup>C]-cholesterol en had geen effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinyloestradiol of de vetoplosbare vitamines A en D.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit direct correleren met de concentratie van totaal cholesterol en LDL-C en omgekeerd met die van HDL-C.

Toediening van ezetimibe met een statine is doeltreffend bij het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerde klinische studies verlaagde ezetimibe als monotherapie of toegediend samen met een statine, de totale cholesterol (totale C), de LDL-cholesterol (low density lipoprotein cholesterol), apolipoproteïne B (apo B) en de triglyceriden (TG) significant en verhoogde het de HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) bij patiënten met hypercholesterolemie.

### *Primaire hypercholesterolemie*

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 8 weken werden 769 patiënten met hypercholesterolemie die al een statine als monotherapie kregen maar daarmee niet de LDL-C-streefwaarde van het National Cholesterol Education Program (NCEP) bereikten (2,6 tot 4,1 mmol/l [100 tot 160 mg/dl], afhankelijk van de baselinekenmerken), gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg of placebo boven op de lopende behandeling met de statine.

Het percentage patiënten dat bij behandeling met statine de streef-LDL-C-waarde niet had bereikt bij baseline (~82%) en dat de streef-LDL-cholesterol wel bereikte op het einde van de studie, was significant hoger bij de patiënten die waren gerandomiseerd naar ezetimibe dan bij de patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo (respectievelijk 72% en 19%). Er was een significant verschil in de overeenstemmende daling van de LDL-C (25% met ezetimibe en 4% met de placebo). Toevoeging van ezetimibe aan de lopende behandeling met de statine verlaagde ook de totale C, Apo B en de TG significant en verhoogde de HDL-C in vergelijking met placebo. Toevoeging van ezetimibe of placebo aan de behandeling met de statine verlaagde het mediane C-reactive protein met respectievelijk 10% en 0% ten opzichte van de beginwaarde.

In twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies van 12 weken bij 1.719 patiënten met primaire hypercholesterolemie, verlaagde ezetimibe 10 mg de totale C (13%), de LDL-C (19%), Apo B (14%) en de TG (8%) significant en verhoogde het de HDL-C (3%) in vergelijking met placebo. Bovendien had ezetimibe geen effect op de plasmaconcentraties van de vetoplosbare vitamines A, D en E, geen effect op de protrombintijd en, zoals andere vetverlagende middelen, verstoorde het de productie van steroïdhormonen in de bijnierschors niet.

In een multicentrische, dubbelblinde, gecontroleerde klinische studie (ENHANCE) werden 720 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg (n = 357) of simvastatine 80 mg alleen (n = 363) gedurende 2 jaar. De studie werd vooral uitgevoerd om het effect van de combinatie ezetimibe/simvastatine op de dikte van het intima-mediacomplex van de arteria carotis te vergelijken met dat van simvastatine als monotherapie. Het effect van deze surrogaatmarker op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog altijd niet aangetoond.

Het primaire eindpunt, zijnde de verandering van de gemiddelde dikte van het intima-mediacomplex van alle zes carotissegmenten, verschilde niet significant (p=0,29) tussen de twee behandelingsgroepen bij meting met B-mode echografie. Tijdens de 2 jaar durende studie steeg de dikte van het intima-mediacomplex met 0,0111 mm met ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg en met 0,0058 mm met simvastatine 80 mg alleen (gemiddelde dikte van het intima-mediacomplex van de carotis bij baseline respectievelijk 0,68 mm en 0,69 mm).

Ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg verlaagde de LDL-C, de totale C, Apo B en de TG significant meer dan simvastatine 80 mg. De percentuele stijging van de HDL-C was vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen. De bijwerkingen die werden

gerapporteerd met ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg, strookten met het bekende veiligheidsprofiel.

#### *Pediatrische patiënten*

In een multicentrische, dubbelblinde, gecontroleerde studie werden 138 patiënten (59 jongens en 79 meisjes) van 6 tot 10 jaar (gemiddelde leeftijd 8,3 jaar) met heterozygote familiale of niet-familiale hypercholesterolemie (HeFH) met een LDL-C-spiegel bij baseline van tussen de 3,74 en 9,92 mmol/l gerandomiseerd naar 10 mg ezetimibe of placebo gedurende 12 weken.

In week 12 gaf ezetimibe een significante verlaging van de totale C (-21% vs. 0%), LDL-C (-28% vs. -1%), Apo B (-22% vs. -1%) en non-HDL-C (-26% vs. 0%) in vergelijking met placebo. De resultaten van de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar voor TG en de HDL-C (respectievelijk -6% vs. +8% en +2% vs. +1%).

In een multicentrische, dubbelblinde, gecontroleerde studie werden 142 jongens (tannerstadium II en hoger) en 106 postmenarchale meisjes van 10 tot 17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,2 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) met een baseline LDL-C-spiegel van 4,1 tot 10,4 mmol/l gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg plus simvastatine (10, 20 of 40 mg) of simvastatine (10, 20 of 40 mg) alleen gedurende 6 weken, ezetimibe plus 40 mg simvastatine of 40 mg simvastatine alleen gedurende de volgende 27 weken en daarna openlabel toediening van ezetimibe en simvastatine (10 mg, 20 mg of 40 mg) gedurende 20 weken.

In week 6 daalden de totale C (38% vs. 26%), de LDL-C (49% vs. 34%), Apo B (39% vs. 27%) en de non-HDL-C (47% vs. 33%) significant meer met ezetimibe plus simvastatine (alle doses) dan met simvastatine (alle doses) alleen. De resultaten van de twee behandelingsgroepen wat de TG en de HDL-C betreft, waren vergelijkbaar (respectievelijk -17% vs. -12% en +7% vs. +6%). In week 33 strookten de resultaten met die in week 6 en was het aantal patiënten dat de streef-LDL-C (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl] volgens het NCEP AAP) had bereikt, significant hoger bij de patiënt die ezetimibe en 40 mg simvastatine kregen (62%) dan bij de patiënt die 40 mg simvastatine (25%) kregen. In week 53, het einde van de openlabel extensie, bleven de effecten op de lipidenparameters gehandhaafd.

De veiligheid en de werkzaamheid van ezetimibe in combinatie met simvastatine in een dosering van meer dan 40 mg per dag zijn niet onderzocht bij pediatrie patiënten van 10 tot 17 jaar. De veiligheid en de werkzaamheid van ezetimibe toegediend in combinatie met simvastatine zijn niet onderzocht bij pediatrie patiënten < 10 jaar.

De langetermijnwerkzaamheid van een behandeling met ezetimibe bij patiënten jonger dan 17 jaar bij het verlagen van de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd is niet onderzocht.

#### *Preventie van cardiovasculaire voorvallen*

De IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studie met werkzame controle bij 18.144 patiënten die werden ingeschreven binnen 10 dagen na hospitalisatie als gevolg van

acuut coronair syndroom (ACS; acuut myocardinfarct [MI] of instabiele angina pectoris [IAP]). Patiënten hadden een LDL-C  $\leq$  125 mg/dl ( $\leq$  3,2 mmol/l) op het moment dat zij ACS vertoonden indien zij geen lipidenverlagende therapie kregen, of  $\leq$  100 mg/dl ( $\leq$  2,6 mmol/l) indien zij wel een lipidenverlagende therapie kregen. Alle patiënten werden 1:1 gerandomiseerd op ofwel ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9.067) ofwel simvastatine 40 mg (n=9.077) en gevolgd voor een mediane periode van 6,0 jaar.

De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar; 76% was man, 84% was blank en 27% was diabeet. De gemiddelde LDL-C-waarde tijdens het voorval dat kwalificerend was voor de studie was 80 mg/dl (2,1 mmol/l) voor degenen die een lipidenverlagende therapie kregen (n=6.390) en 101 mg/dl (2,6 mmol/l) voor degenen die geen eerdere lipidenverlagende therapie kregen (n=11.594). Voorafgaande aan de hospitalisatie als gevolg van het kwalificerende ACS-voorval kreeg 34% van de patiënten een statinetherapie. Na één jaar was het gemiddelde LDL-C voor patiënten die de therapie bleven volgen 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) in de ezetimibe/simvastatine-groep en 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) in de simvastatine-monotherapiegroep. Lipidenwaarden werden in het algemeen verkregen bij patiënten die de studietherapie bleven volgen.

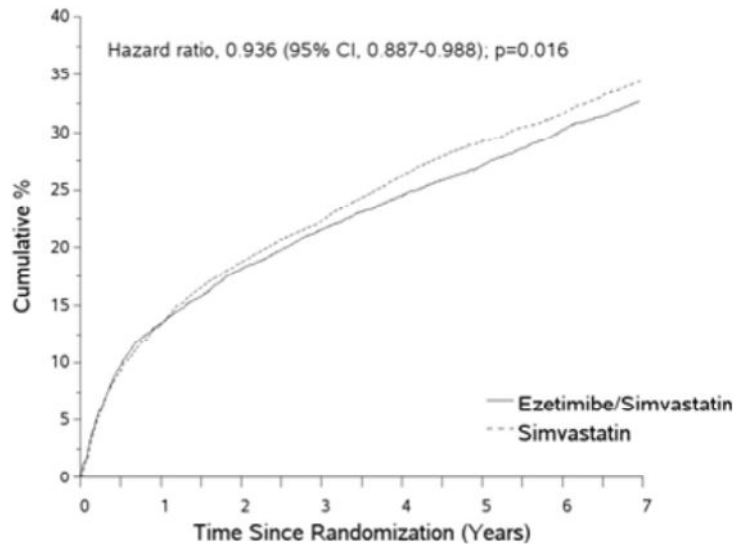
Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculair overlijden, ernstige coronaire voorvallen ('major coronary events' [MCE]; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie als gevolg van gedocumenteerde instabiele angina pectoris, of elke coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing aan gerandomiseerde behandeling werd uitgevoerd), en niet-fatale beroerte. De studie toonde aan dat behandeling met ezetimibe wanneer toegevoegd aan simvastatine, een extra voordeel opleverde wat betreft het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, MCE en niet-fatale beroerte vergeleken met simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4%, p=0,016). Het primaire eindpunt kwam voor bij 2.572 van de 9.067 patiënten (7-jaars Kaplan-Meier [KM] waarde van 32,72%) in de ezetimibe/simvastatine-groep en bij 2.742 van 9.077 patiënten (7-jaars KM-waarde van 34,67%) in de groep behandeld met alleen simvastatine (zie afbeelding 1 en tabel 1). Dit extra voordeel is naar verwachting vergelijkbaar met gelijktijdige toediening van andere statines die bewezen werkzaam zijn voor het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen. De totale mortaliteit bleef ongewijzigd in deze hoogrisicogroep (zie tabel 1).

Er was een algeheel voordeel voor alle beroertes; er was echter een kleine, niet-significante toename in hemorragische beroerte bij de ezetimibe/simvastatine-groep vergeleken met simvastatine alleen (zie tabel 1). In studies naar langetermijntoekomst is het risico op hemorragische beroerte als ezetimibe gelijktijdig toegediend met krachtigere statines wordt toegediend niet onderzocht.

Het behandelingseffect van ezetimibe/simvastatine was in het algemeen consistent met de algemene resultaten verkregen over vele subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, ras, medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus, baseline lipidenwaarden, eerdere statinetherapie, eerdere beroerte en hypertensie.

Afbeelding 1: Effect van ezetimibe/simvastatine op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, ernstige coronaire voorvallen of niet-fatale beroerte





| Subjects at risk      |  | 9067 | 7371 | 6801 | 6375 | 5839 | 4284 | 3301 | 1906 |
|-----------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ezetimibe/Simvastatin |  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Simvastatin           |  | 9077 | 7455 | 6799 | 6327 | 5729 | 4206 | 3284 | 1857 |

Tabel 1

Ernstige coronaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in IMPROVE-IT

| Uitkomst  | Ezetimibe/simvastatine             |                    | Simvastatine                    |                    | Hazard ratio<br>(95% BI) | p-waarde |
|---|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------|----------|
|   | n                                  | K-M % <sup>c</sup> | n                               | K-M % <sup>c</sup> |                          |          |
|   | 10/40 mg <sup>a</sup><br>(N=9.067) |                    | 40 mg <sup>b</sup><br>(N=9.077) |                    |                          |          |
| <b>Primair samengesteld werkzaamheidseindpunt</b>   |                                    |                    |                                 |                    |                          |          |
| (CV overlijden, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale  | 2.572                              | 32,72%             | 2.742                           | 34,67%             | 0,936 (0,887 - 0,988)    | 0,016    |
| <b>Secundaire samengestelde werkzaamheidseindpunten</b>   |                                    |                    |                                 |                    |                          |          |
| CHZ overlijden, niet-fataal MI, dringende coronaire revascularisatie na 30 dagen  | 1.322                              | 17,52%             | 1.448                           | 18,88%             | 0,912 (0,847 - 0,983)    | 0,016    |
| MCE, niet-fatale beroerte, dood (alle oorzaken)   | 3.089                              | 38,65%             | 3.246                           | 40,25%             | 0,948 (0,903 - 0,996)    | 0,035    |
| CV overlijden, niet-fataal MI, instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereist, elke revascularisatie   | 2.716                              | 34,49%             | 2.869                           | 36,20%             | 0,945 (0,897 - 0,996)    | 0,035    |
| <b>Componenten van primair samengesteld eindpunt en geselecteerde werkzaamheidseindpunten (eerste gebeurtenissen van genoemd voorval op elk moment)</b> |                                    |                    |                                 |                    |                          |          |

|  |       |        |       |        |                       |       |
|--|-------|--------|-------|--------|-----------------------|-------|
| Cardiovasculair overlijden                               | 537   | 6,89%  | 538   | 6,84%  | 1,000 (0,887 - 1,127) | 0,997 |
| Ernstig coronair voorval:                                |       |        |       |        |                       |       |
| Niet-fataal MI   | 945   | 12,77% | 1.083 | 14,41% | 0,871 (0,798 - 0,950) | 0,002 |
| Hospitalisatie als gevolg van instabiele angina pectoris | 156   | 2,06%  | 148   | 1,92%  | 1,059 (0,846 - 1,326) | 0,618 |
| Coronaire revascularisatie na 30 dagen                   | 1.690 | 21,84% | 1.793 | 23,36% | 0,947 (0,886 - 1,012) | 0,107 |
| Niet-fatale beroerte                                     | 245   | 3,49%  | 305   | 4,24%  | 0,802 (0,678 - 0,949) | 0,010 |
| Alle MI (fatale en niet-fatale)                          | 977   | 13,13% | 1.118 | 14,82% | 0,872 (0,800 - 0,950) | 0,002 |
| Alle beroertes (fatale en niet-fatale)                   | 296   | 4,16%  | 345   | 4,77%  | 0,857 (0,734 - 1,001) | 0,052 |
| Niet-hemorragische                                       | 242   | 3,48%  | 305   | 4,23%  | 0,793 (0,670 - 0,939) | 0,007 |
| Hemorragische beroerte                                   | 59    | 0,77%  | 43    | 0,59%  | 1,377 (0,930 - 2,040) | 0,110 |
| Overlijden door willekeurige oorzaak                     | 1.215 | 15,36% | 1.231 | 15,28% | 0,989 (0,914 - 1,070) | 0,782 |

<sup>a</sup> 6% werd opwaarts getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg.

<sup>b</sup> 27% werd opwaarts getitreerd naar simvastatine 80 mg.

<sup>c</sup> Kaplan-Meier schatting bij 7 jaar.

<sup>d</sup> omvat ischemische beroerte of beroerte van onbepaald type.

### *Preventie van ernstige vasculaire voorvallen bij chronisch nierlijden (CKD)*

De SHARP-studie (Study of Heart and Renal Protection) was een multinationale, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie die uitgevoerd werd onder 9.438 patiënten met chronisch nierlijden, van wie een derde bij baseline gedialyseerd werd. In totaal werd aan 4.650 patiënten een vaste dosiscombinatie van 10 mg ezetimibe met 20 mg simvastatine en aan 4.620 patiënten placebo toegewezen. Zij werden gevolgd gedurende een mediane periode van 4,9 jaar. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 62 en 63% was man, 72% blank en 23% diabeet. Bij de patiënten die niet gedialyseerd werden, bedroeg de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Er waren geen inclusiecriteria voor lipiden. De gemiddelde LDL-C-spiegel bij baseline was 108 mg/dl. Na één jaar was de LDL-C-spiegel (ook bij patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel niet langer namen) ten opzichte van placebo met 26% verminderd met 20 mg simvastatine alleen en met 38% met 10 mg ezetimibe in combinatie met 20 mg simvastatine.

De in het SHARP-protocol gespecificeerde primaire vergelijking was een intention-to-treat-analyse van ernstige vasculaire voorvallen ('major vascular events' of MVE, gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct of hartdood, beroerte of een revascularisatieprocedure) bij

alleen die patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar de behandelingsgroep met ezetimibe in combinatie met simvastatine (n=4.193) of naar de behandelingsgroep met placebo (n=4.191). Secundaire analyses omvatten analyse van hetzelfde samengestelde eindpunt voor de gehele cohort die gerandomiseerd was (bij studiebaseline of na 1 jaar) naar ezetimibe in combinatie met simvastatine (n=4.650) of naar placebo (n=4.620), evenals de componenten van dit samengestelde eindpunt.

De primaire eindpuntanalyse liet zien dat ezetimibe in combinatie met simvastatine het risico op ernstige vasculaire voorvallen significant verminderde (749 patiënten met voorvallen in de placebogroep vs. 639 in de groep die ezetimibe in combinatie met simvastatine kreeg), met een relatieve risicoreductie van 16% (p = 0,001).

Niettemin stond de studie-opzet geen afzonderlijke bijdrage van de monocomponent ezetimibe toe aan de werkzaamheid wat betreft het significant verminderen van het risico op ernstige vasculaire voorvallen bij patiënten met CKD.

De afzonderlijke MVE-componenten bij alle gerandomiseerde patiënten staan vermeld in tabel 2. Ezetimibe in combinatie met simvastatine verminderde het risico op beroerte en een revascularisatieprocedure significant, met niet-significante cijfermatige verschillen in het voordeel van ezetimibe in combinatie met simvastatine voor niet-fataal myocardinfarct en hartdood.

Tabel 2

Ernstige vasculaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle in de SHARP-studie gerandomiseerde patiënten<sup>a</sup>

| <u>Uitkomst</u>                  | 10 mg ezetimibe in combinatie met 20 mg simvastatine<br>(N=4.650) | <u>Placebo</u><br>(N=4.620) | <u>Risicoratio</u><br>(95% BI) | <u>P-waarde</u> |
|----------------------------------|---|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Ernstige vasculaire voorvallen   | 701 (15,1%)   | 814 (17,6%)                 | 0,85 (0,77-0,94)               | 0,001           |
| Niet-fataal myocardinfarct       | 134 (2,9%)  | 159 (3,4%)                  | 0,84 (0,66-1,05)               | 0,12            |
| Hartdood                         | 253 (5,4%)  | 272 (5,9%)                  | 0,93 (0,78-1,10)               | 0,38            |
| Alle beroertes                   | 171 (3,7%)  | 210 (4,5%)                  | 0,81 (0,66-0,99)               | 0,038           |
| Niet-hemorragische               | 131 (2,8%)  | 174 (3,8%)                  | 0,75 (0,60-0,94)               | 0,011           |
| Hemorragische beroerte           | 45 (1,0%)   | 37 (0,8%)                   | 1,21 (0,78-1,86)               | 0,40            |
| Alle revascularisatie-procedures | 284 (6,1%)  | 352 (7,6%)                  | 0,79 (0,68-0,93)               | 0,004           |

|  |             |             |                  |       |
|--|-------------|-------------|------------------|-------|
| Ernstige atherosclerotische voorvallen ('Major Atherosclerotic Events' 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 van alle patiënten die in het SHARP-onderzoek gerandomiseerd werden naar ezetimibe in combinatie met simvastatine of placebo bij baseline of na jaar 1

<sup>b</sup>MAE, gedefinieerd als de samenstelling van niet-fataal myocardinfarct, hartdood, niet-hemorragische beroerte of een revascularisatieprocedure

De absolute vermindering van het LDL-cholesterol die bereikt werd met ezetimibe in combinatie met simvastatine was lager bij patiënten met een lagere LDL-C-spiegel bij baseline (< 2,5 mmol/l) en patiënten die bij baseline gedialyseerd werden dan bij de andere patiënten, en de overeenkomstige risicoreducties vielen in deze twee groepen lager uit.

#### *Homozygote familiare hypercholesterolemie (HoFH)*

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, 12 weken durende studie omvatte 50 patiënten met een klinische en/of genotypische HoFH-diagnose, die atorvastatine of simvastatine kregen (40 mg) met of zonder gelijktijdige LDL-afereze. Ezetimibe, toegediend samen met atorvastatine (40 of 80 mg) of simvastatine (40 of 80 mg), gaf een significante vermindering van de LDL-C met 15% in vergelijking met verhoging van de dosis simvastatine of atorvastatine als monotherapie van 40 naar 80 mg.

#### *Homozygote sitosterolemie (Fytosterolemie)*

In een dubbelblind, placebogecontroleerd, 8 weken durend onderzoek werden 37 patiënten met homozygote sitosterolemie willekeurig toegewezen aan ezetimibe 10 mg (n = 30) of placebo (n = 7). Sommige patiënten kregen andere therapieën (bijv. statines, harsen). Ezetimibe gaf een significante verlaging van de twee belangrijkste plantsterolen, sitosterol en campesterol, van 21 % respectievelijk 24 % ten opzichte van de baseline. De effecten van verlaging van het sitosterol op morbiditeit en mortaliteit in deze populatie zijn niet bekend.

#### *Aortastenose*

De SEAS-studie (Simvastatine and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) was een multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met een mediane duur van 4,4 jaar die werd uitgevoerd bij 1.873 patiënten met een asymptomatische aortastenose (AS) gedocumenteerd bij dopplersonderzoek (piekstromsnelheid over de aortaklep binnen de spreiding van 2,5 tot 4,0 m/sec.). Alleen patiënten die geen behandeling met een statine nodig hadden om het risico op atherosclerotische hart- en vaataandoeningen te verminderen, werden in de studie opgenomen. De patiënten werden in een 1:1-verhouding gerandomiseerd naar placebo of een combinatie van ezetimibe 10 mg en simvastatine 40 mg per dag.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van belangrijke cardiovasculaire voorvallen (MACE), zijnde cardiovasculair overlijden, plaatsing van een aortakunstklep, congestief hartfalen (CHF) als gevolg van verergering van de AS, niet-fataal myocardinfarct, coronaire overbruggingschirurgie (CABG), percutane coronaire interventie (PCI), ziekenhuisopname wegens instabiele angina pectoris en niet-hemorragische beroerte. De belangrijkste secundaire eindpunten waren verschillende combinaties van items van het primaire eindpunt.

Ezetimibe/simvastatine 10/40 mg verlaagde het risico op MACE niet significant in vergelijking met placebo. Het primaire eindpunt is opgetreden bij 333 patiënten (35,3%) in de ezetimibe/simvastatine-groep en bij 355 patiënten (38,2%) in de placebogroep (hazard ratio in de ezetimibe/simvastatine-groep 0,96, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,83-1,12;  $p = 0,59$ ). Aortaklepchirurgie werd uitgevoerd bij 267 patiënten (28,3%) in de ezetimibe/simvastatine-groep en bij 278 patiënten (29,9%) in de placebogroep (hazard ratio 1,00; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,84 tot 1,18;  $p = 0,97$ ). Het aantal patiënten met ischemische cardiovasculaire complicaties was lager in de ezetimibe/simvastatine-groep ( $n = 148$ ) dan in de placebogroep ( $n = 187$ ) (hazard ratio 0,78; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,63 tot 0,97;  $p = 0,02$ ), hoofdzakelijk vanwege het kleinere aantal patiënten dat coronaire overbruggingschirurgie heeft ondergaan.

Kanker is vaker opgetreden in de ezetimibe/simvastatine-groep (105 versus 70,  $p = 0,01$ ). De klinische relevantie van deze observatie is onduidelijk, aangezien er geen verschil was in het totale aantal patiënten met een kankerincident in de grotere SHARP-studie (438 in de ezetimibe/simvastatine-groep versus 439 in de placebogroep). Daarnaast was in de IMPROVE-IT-studie het totaal aantal patiënten met een nieuwe maligniteit (853 in de ezetimibe/simvastatine-groep versus 863 in de simvastatine-groep) niet significant verschillend en daarom kon de bevinding van de SEAS-studie niet door SHARP of IMPROVE-IT worden bevestigd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en sterk geconjugeerd tot een farmacologisch werkzaam fenolglucuronide (ezetimibeglucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) worden binnen 1 tot 2 uur bereikt voor ezetimibeglucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden bepaald omdat die verbinding vrijwel onoplosbaar is waterige media die geschikt zijn voor injectie.

Concomiterende voedselinname (vetrijke maaltijden of maaltijden zonder vet) hadden geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe bij toediening als **Ezetimibe Sandoz** 10 mg tabletten. **Ezetimibe Sandoz** kan met of zonder voedsel worden toegediend.

### Distributie

Ezetimibe en ezetimibeglucuronide binden zich voor respectievelijk 99,7% en 88 tot 92% aan humane plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Ezetimibe wordt hoofdzakelijk in de dunne darm en de lever gemetaboliseerd via conjugatie met glucuronzuur (een fase II-reactie) met daarna excretie in de gal. Bij alle onderzochte species werd een minimaal oxidatief metabolisme (een fase I-reactie) waargenomen. Ezetimibe en ezetimibeglucuronide zijn de belangrijkste, van het geneesmiddel afgeleide verbindingen die in het plasma worden gedetecteerd en zijn goed voor respectievelijk ongeveer 10 tot 20% en 80 tot 90% van de totale hoeveelheid geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibeglucuronide wordt traag uit het plasma geelimineerd en er vindt een significante enterohepatische recyclage plaats. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibeglucuronide is ongeveer 22 uur.

### Eliminatie

Na orale toediening van <sup>14</sup>C-ezetimibe (20 mg) aan proefpersonen was de totale hoeveelheid ezetimibe goed voor ongeveer 93% van de totale radioactiviteit in het plasma. Tijdens een collectie van 10 dagen werd ongeveer 78% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de feces en 11% in de urine. Na 48 uur was er geen detecteerbare radioactiviteit meer in het plasma.

### *Speciale populaties*

#### Pediatriische patiënten

De farmacokinetiek van ezetimibe is vergelijkbaar bij kinderen  $\geq$  6 jaar en volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens bij pediatriische patiënten  $<$  6 jaar. De klinische ervaring bij pediatriische en adolescente patiënten omvat patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie.

#### Ouderen

De totale plasmaconcentraties van ezetimibe zijn ongeveer 2-maal hoger bij ouderen ( $\geq$  65 jaar) dan bij jongere mensen (18 to 45 jaar). De daling van de LDL-C en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar bij oudere en jongere proefpersonen die worden behandeld met ezetimibe. Daarom is een aanpassing van de dosering bij ouderen niet noodzakelijk.

#### Leverinsufficiëntie

Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC voor de totale hoeveelheid ezetimibe ongeveer 1,7 maal hoger bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 5 of 6) dan bij gezonde proefpersonen. In een studie van 14 dagen met meerdere doses (10 mg per dag) bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC voor de totale hoeveelheid ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Aangezien de effecten van de hogere blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige tot ernstige (Child-Pughscore  $>$  9) leverinsufficiëntie niet bekend zijn, wordt **Ezetimibe Sandoz** bij die patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Nierinsufficiëntie

Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstige nierziekte (n = 8; gemiddelde CrCl  $\leq$  30 ml/min./1,73m<sup>2</sup>) steeg de gemiddelde AUC voor de totale hoeveelheid ezetimibe met ongeveer factor 1,5 in vergelijking met gezonde proefpersonen

(n = 9). Dat resultaat wordt niet klinisch significant geacht. Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij één patiënt in deze studie (een patiënt met een niertransplantaat die meerdere geneesmiddelen kreeg waaronder ciclosporine) steeg de blootstelling aan de totale hoeveelheid ezetimibe met factor 12.

#### Geslacht

De plasmaconcentraties van de totale hoeveelheid ezetimibe zijn licht (ongeveer 20%) hoger bij vrouwen dan bij mannen.

De daling van de LDL-C en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen die worden behandeld met ezetimibe. Daarom hoeft de dosering niet te worden aangepast op basis van het geslacht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In dierexperimenteel onderzoek van de chronische toxiciteit van ezetimibe werden geen eindorganen voor toxische effecten aangetoond. Bij honden die gedurende vier weken werden behandeld met ezetimibe ( $\geq 0,03$  mg/kg/dag), steeg de cholesterolconcentratie in de gal in de ductus cysticus met een factor 2,5 tot 3,5. Maar in een studie van één jaar bij honden die doses tot 300 mg/kg/dag kregen, werd geen hogere incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. De betekenis van die gegevens voor de mens is niet bekend. Bij therapeutisch gebruik van **Ezetimibe Sandoz** kan een lithogeen risico niet worden uitgesloten.

In studies waarin ezetimibe en statines samen werden toegediend, waren de waargenomen toxische effecten in wezen de typische bijwerkingen van statines. Sommige van de toxische effecten waren meer uitgesproken dan tijdens behandeling met statines alleen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toediening. Dergelijke interacties zijn niet opgetreden in de klinische studies. Bij ratten is een myopathie alleen opgetreden na blootstelling aan doses die meerdere malen hoger waren dan de therapeutische dosis bij de mens (ongeveer 20 maal de AUC van statines en 500 tot 2.000 maal de AUC van de werkzame metabolieten).

In een reeks in-vivo- en in-vitrotests vertoonde ezetimibe alleen of toegediend samen met statines geen genotoxisch potentieel. Tests van het oncogene potentieel van ezetimibe op lange termijn waren negatief.

Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten, was niet teratogeen bij ratten en konijnen en had geen effect op de prenatale en de postnatale ontwikkeling. Ezetimibe passeerde de placenta bij drachtige ratten en konijnen die meerdere doses van 1.000 mg/kg/dag kregen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe en statines was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een klein aantal skeletmisvormingen (versmelting van thoracale en caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe met lovastatine resulteerde in embryoletale effecten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Natriumcroscarmellose

Microkristallijne cellulose

Natriumlaurylsulfaat

Magnesiumstearaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Flessen:

Na eerste opening: 9 maanden. Bewaren beneden 25°C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakkingen: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Flessen: de container goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu/Alu-blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 100 (ziekenhuisverpakking) tabletten.

Witte HDPE-container afgesloten met een witte, polypropyleen veiligheidsschroefdop met daarop een LDPE-capsule met silicagel: 100 tabletten en 250 tabletten (uitsluitend voor gebruik in ziekenhuizen en bij apotheken die werken met een geneesmiddeldistributiesysteem).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde



**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Alu/Alu-blisterverpakking : BE447182

Witte HDPE-container : BE447200

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 2014

Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 03/2022