1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe Aurobindo 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 62 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, niet-gecoate, capsulevormige, tabletten met afgeschuinde randen met de inscriptie 'E Z' aan één zijde en '10' aan de andere zijde. De grootte is 8,1 mm x 4,1 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire hypercholesterolemie
Ezetimibe Aurobindo, toegediend samen met een HMG-CoA-reductaseremmer (statine), is aangewezen als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met primaire (heterozygote familiaire en niet-familiaire) hypercholesterolemie die niet voldoende onder controle zijn met een statine alleen.

Ezetimibe Aurobindo monotherapie is aangewezen als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met primaire (heterozygote familiaire en niet-familiaire) hypercholesterolemie bij wie een statine ongeschikt wordt geacht of niet verdragen wordt.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen
Ezetimibe Aurobindo is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verlagen (zie rubriek 5.1) bij patiënten met een coronaire hartziekte (CHZ) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS), al dan niet vooraf behandeld met een statine.

Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH)
Ezetimibe Aurobindo, toegediend samen met een statine, is aangewezen als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met HoFH. Patiënten kunnen ook aanvullende therapie krijgen (bijvoorbeeld LDL-aferese).

Homozygote sitosterolemie (Fytosterolemie)*
Ezetimibe Aurobindo is aangewezen als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met homozygote familiaire sitosterolemie.

* Deze toepassing wordt beschermd door een octrooi (ook wel patent genoemd) van een andere vergunninghouder. Meer informatie hierover vindt u op de website van het CBG, www.cbg-meb.nl.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De patiënt dient op een geschikt lipidenverlagend dieet te staan en dient dit dieet tijdens de behandeling met Ezetimibe Aurobindo voort te zetten.

Wijze van toediening
Ezetimibe Aurobindo wordt oraal toegediend. De aanbevolen dosering is één 10 mg tablet Ezetimibe Aurobindo per dag. Ezetimibe Aurobindo kan op elk tijdstip van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Wanneer Ezetimibe Aurobindo wordt toegevoegd aan de behandeling met een statine, dient ofwel de voorgeschreven gebruikelijke aanvangsdoseringvan die statine ofwel de reeds ingestelde hogere dosis statine te worden voortgezet. In deze gevallen dienen de instructies voor toediening van dat bepaalde statine te worden geraadpleegd.

Gebruik bij patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van Acuut Coronair Syndroom (ACS)
Voor een extra verlaging van het aantal cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS, kan Ezetimibe Aurobindo toegediend worden met een statine met bewezen cardiovasculair voordeel.

Gelijktijdige toediening met galzuurbindende harsen
Ezetimibe Aurobindo dient ≥ 2 uur voor ofwel ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend hars te worden toegediend.

Ouderen
Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Behandeling moet onder toezicht van een specialist worden ingesteld.

Kinderen en adolescenten ≥ 6 jaar: De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Als Ezetimibe Aurobindo samen met een statine wordt toegediend, moeten de doseringsinstructies voor de 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.

Patiënten met een leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Behandeling met Ezetimibe Aurobindo wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child-Pugh-score 7 tot 9) of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een nierinsufficiëntie
Bij patiënten met een nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast (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 Aurobindo samen met een statine wordt toegediend, zie dan de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het desbetreffende geneesmiddel.

Ezetimibe Aurobindo samen met een statine toegediend, is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Ezetimibe Aurobindo samen met een statine toegediend, is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of een onverklaarbare persisterende verhoging van serum transaminasen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als Ezetimibe Aurobindo samen met een statine wordt toegediend, zie dan de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het desbetreffende geneesmiddel.

Leverenzymen
In gecontroleerde onderzoeken naar gelijktijdige toediening van Ezetimibe Aurobindo met een statine werden achtereenvolgende verhogingen van de transaminasen (≥ 3x de bovengrens van het normale bereik [ULN]) waargenomen. Als Ezetimibe Aurobindo gelijktijdig met een statine wordt toegediend, dient bij instelling van de therapie en volgens de aanbevelingen voor dat statine de leverfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Bij het IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) werden 18.144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS 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 achtereenvolgende verhogingen van transaminasen (≥ 3x ULN) 2,5% voor ezetimibe/simvastatine en 2,3% voor simvastatine (zie rubriek 4.8).

In een gecontroleerd klinisch onderzoek waarin meer dan 9000 patiënten met chronische nierziekte (CKD) werden gerandomiseerd naar dagelijks ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 20 mg (n=4650), of naar placebo (n=4620) (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen (> 3x ULN) 0,7% voor Ezetimibe Aurobindo samen met simvastatine, en 0,6% voor placebo (zie rubriek 4.8).

Skeletspieren
Sinds Ezetimibe Aurobindo op de markt is zijn er gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. De meeste patiënten die rabdomyolyse kregen, gebruikten een statine samen met Ezetimibe Aurobindo. Rabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld met Ezetimibe Aurobindo als monotherapie en ook zeer zelden bij de toevoeging van Ezetimibe Aurobindo aan andere middelen waarvan bekend is dat deze een hoger risico op rabdomyolyse geven. Als myopathie op grond van spiersymptomen wordt vermoed of wordt bevestigd op grond van een creatinefosfokinase (CPK) > 10x de bovenste waarde van het normale bereik (ULN), moet de behandeling met Ezetimibe Aurobindo, een eventuele statine en eventuele andere middelen die de patiënt gelijktijdig gebruikt, direct worden gestaakt. Alle patiënten die op Ezetimibe Aurobindo worden ingesteld moeten over het risico van myopathie worden geïnformeerd met de instructie om alle onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren direct te melden (zie rubriek 4.8).

In de IMPROVE-IT studie werden 18.144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS 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 myopathie 0,2% voor ezetimibe/simvastatine en 0,1% voor simvastatine, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of –pijn met een serumcreatininekinase (CK) ≥ 10x ULN of twee opeenvolgende observaties van CK ≥ 5 en < 10x ULN. 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 ≥ 10x ULN met bewijs van nierschade, ≥ 5x ULN en < 10x ULN bij twee opeenvolgende waarnemingen met bewijs van nierschade of CK ≥ 10.000 IE/l zonder bewijs van nierschade (zie rubriek 4.8).

In een klinisch onderzoek waarin meer dan 9000 patiënten met chronische nierziekte (CKD) werden gerandomiseerd naar dagelijks Ezetimibe Aurobindo 10 mg in combinatie met simvastatine 20 mg (n=4650), of naar placebo (n=4620) (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van myopathie/rabdomyolyse 0,2% voor ezetimibe/simvastatine, en 0,1% voor placebo (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een leverinsufficiëntie
Omdat het effect van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie niet bekend is, wordt het gebruik van Ezetimibe Aurobindo niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid en veiligheid van Ezetimibe Aurobindo bij patiënten van 6 tot en met 10 jaar met heterozygote familiaire of niet-familiaire hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een 12 weken durend placebogecontroleerd klinisch onderzoek. Effecten van ezetimibe gedurende behandelingsperiodes > 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 veiligheid van Ezetimibe Aurobindo samen met simvastatine toegediend bij patiënten van 10 tot en met 17 jaar met heterozygote familiaire hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II of hoger) en bij meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren.

In dit beperkte gecontroleerde onderzoek was er in het algemeen geen waarneembaar effect op de groei of seksuele rijping bij de adolescente jongens of meisjes, of een effect op de duur van de menstruatiecyclus bij de meisjes. Het effect van ezetimibe gedurende een behandelingsperiode > 33 weken op de groei en seksuele rijping is echter niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe Aurobindo samen toegediend met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij kinderen van 10 tot en met 17 jaar niet onderzocht.

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

De werkzaamheid van behandeling met Ezetimibe Aurobindo op lange termijn bij patiënten jonger dan 17 jaar om de morbiditeit en mortaliteit in de volwassenheid te verminderen is niet onderzocht.

Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe Aurobindo toegediend samen met fibraten zijn niet vastgesteld. Als cholelithiase vermoed wordt bij een patiënt die Ezetimibe Aurobindo en fenofibraat krijgt, is galblaasonderzoek aangewezen en moet de therapie worden stopgezet (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Ciclosporine
Voorzichtigheid moet worden betracht bij de instelling van Ezetimibe Aurobindo naast therapie met ciclosporine. Bij patiënten die Ezetimibe Aurobindo en ciclosporine krijgen, moet de concentratie ciclosporine worden gecontroleerd. (zie rubriek 4.5).

Anticoagulantia
Als Ezetimibe Aurobindo aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulant, of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (INR) goed worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Hulpstof
Ezetimibe Aurovitas bevat lactose
Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totaal of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Ezetimibe Aurovitas bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat ezetimibe geen geneesmiddelmetaboliserende cytochroom P450-enzymen induceert.

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4, of N-acetyltransferase.

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

Antacida
Gelijktijdige toediening met antacida verminderde de absorptiesnelheid van ezetimibe maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Deze verminderde absorptiesnelheid wordt niet als klinisch significant beschouwd.

Colestyramine
Gelijktijdige toediening met colestyramine verminderde de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC)-waarde van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) met ongeveer 55%. Deze interactie kan de versterking van de low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) verlaging door toevoeging van Ezetimibe Aurobindo aan colestyramine afzwakken (zie rubriek 4.2).

Fibraten

Bij patiënten die fenofibraat en Ezetimibe Aurobindo krijgen, moeten artsen bedacht zijn op het mogelijke risico op cholelithiase en een galblaasaandoening (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Als cholelithiase vermoed wordt bij een patiënt die Ezetimibe Aurobindo en fenofibraat krijgt, is galblaasonderzoek aangewezen en moet de therapie worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil gaf een matige verhoging van de concentraties totaal ezetimibe (respectievelijk ongeveer 1,5 en 1,7x).

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

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

Statines
Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties gezien bij gelijktijdige toediening van ezetimibe met atorvastatine, simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine of rosuvastatine.

Ciclosporine
In een onderzoek na niertransplantatie bij 8 patiënten met een creatinineklaring > 50 ml/min op een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een eenmalige dosis Ezetimibe Aurobindo 10 mg in een verhoging met een factor 3,4 (bereik 2,3–7,9-voud) van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kreeg, uit een andere studie (n=17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierinsufficiëntie die ciclosporine en meerdere andere geneesmiddelen kreeg een 12x hogere blootstelling aan totaal ezetimibe dan patiënten in de controlegroep die alleen ezetimibe kregen. In een gekruist onderzoek in twee periodes bij 12 gezonde proefpersonen leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde verhoging van 15% van de AUC van ciclosporine (bereik 10% afname tot 51% toename) versus een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg alleen. Een gecontroleerd onderzoek naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet verricht. Terughoudendheid moet worden betracht bij de instelling van Ezetimibe Aurobindo als er met ciclosporine wordt behandeld. Bij patiënten die Ezetimibe Aurobindo en ciclosporine krijgen, moet de concentratie ciclosporine worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia
Gelijktijdige toediening van ezetimibe (eenmaal daags 10 mg) had in een onderzoek bij 12 gezonde volwassen mannen geen effect van belang op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Echter, sinds het product op de markt is, zijn er meldingen van een verhoogd International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie Ezetimibe Aurobindo aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetimibe Aurobindo wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarine anticoagulant, of fluindion moet de INR afdoende worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ezetimibe Aurobindo samen met een statine gegeven, is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3), zie ook de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het desbetreffende statine.

Zwangerschap
Ezetimibe Aurobindo dient alleen aan zwangere vrouwen te worden gegeven indien dit duidelijk noodzakelijk is. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Ezetimibe Aurobindo tijdens de zwangerschap. In dierstudies over het gebruik van ezetimibe in monotherapie zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Ezetimibe Aurobindo mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. In onderzoek bij ratten is aangetoond dat ezetimibe in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of ezetimibe bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar over het effect van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij mensen. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of bij het bedienen van machines, moet echter rekening worden gehouden dat duizeligheid gemeld is.

4.8 Bijwerkingen

Tabel met bijwerkingen (klinische onderzoeken en postmarketinggebruik)

In tot 112 weken durende klinische onderzoeken werd Ezetimibe Aurobindo 10 mg/dag als monotherapie aan 2396 patiënten, samen met een statine aan 11.308 patiënten toegediend of met fenofibraat toegediend aan 185 patiënten. Bijwerkingen waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van gemelde bijwerkingen was vergelijkbaar voor Ezetimibe Aurobindo en placebo. Eveneens was de frequentie van stopzetting wegens bijwerkingen met Ezetimibe Aurobindo vergelijkbaar met placebo.

Ezetimibe Aurobindo als monotherapie of samen met een statine:
De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die met Ezetimibe Aurobindo werden behandeld (n=2396) en met een hogere incidentie dan placebo (n=1159) of bij patiënten die Ezetimibe Aurobindo samen met een statine kregen (n=11.308) en met een hogere incidentie dan statine alleen (n=9361). Bijwerkingen gemeld nadat Ezetemibe Aurobindo op de markt is gebracht zijn van meldingen met ezetimibe, als monotherapie of samen met een statine. Bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken met ezetimibe (als monotherapie of gelijktijdig toegediend met een statine) of ezetimibe, gemeld tijdens postmarketinggebruik, hetzij alleen of met een statine toegediend, worden weergegeven in tabel 1. Deze reacties zijn weergegeven per systeem / orgaanklasse en op frequentie.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

tabel 1
Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Frequentie	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	overgevoeligheid, waaronder huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem
Metabolisme en voedingsstoornissen	
Niet bekend	verminderde eetlust
Psychiatrische stoornissen	
Niet bekend	depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	hoofdpijn
Soms	paresthesie
Niet bekend	duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Soms	opvliegers; hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	hoesten
Niet bekend	dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	buikpijn; diarree; winderigheid
Soms	dyspepsie; brandend maagzuur; misselijkheid; droge mond; gastritis
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	hepatitis; cholelithiasis; cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	pruritus; uitslag; urticaria
Niet bekend	erythema multiforme
Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen	
Vaak	
Soms	
Niet bekend	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid
Soms	pijn op de borst; pijn; asthenie; perifeer oedeem
Onderzoeken	
Vaak	ALT en / of AST verhoogd

Soms	bloed CPK verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverfunctietest abnormaal

Ezetimibe samen met fenofibraat toegediend

Maag-darmstelselaandoeningen: buikpijn (vaak).

In een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch multicenteronderzoek bij patiënten met gemengde hyperlipidemie werden 625 patiënten tot 12 weken lang behandeld en 576 patiënten tot 1 jaar lang. In dit onderzoek kregen 172 patiënten die met Ezetimibe Aurobindo en fenofibraat werden behandeld 12 weken therapie, en 230 patiënten die met Ezetimibe Aurobindo en fenofibraat werden behandeld (inclusief 109 die de eerste 12 weken alleen Ezetimibe Aurobindo kregen) 1 jaar therapie. Dit onderzoek was niet opgezet om behandelingsgroepen te vergelijken voor weinig voorkomende voorvallen. De incidenties (95%-BI) voor klinisch belangrijke verhogingen (> 3x ULN, opeenvolgend) in de serumtransaminasen waren respectievelijk 4,5% (1,9, 8,8) en 2,7% (1,2, 5,4) voor fenofibraat monotherapie en Ezetimibe Aurobindo samen met fenofibraat, aangepast voor blootstelling aan behandeling. Corresponderende incidenties voor cholecystectomie waren respectievelijk 0,6% (0,0, 3,1) en 1,7% (0,6, 4,0) voor fenofibraat monotherapie en Ezetimibe Aurobindo samen met fenofibraat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar)
In een onderzoek bij kinderen (6 tot en met 10 jaar) met heterozygote familiaire of niet-familiaire hypercholesterolemie (n=138) werden verhogingen van ALAT en/of ASAT (≥ 3x ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 1,1% (1 patiënt) van de patiënten op ezetimibe versus 0% in de placebogroep. Er waren geen verhogingen van het CPK (≥ 10x ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld.

In een apart onderzoek bij adolescenten (10 tot en met 17 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (n = 248) werden verhogingen van het ALAT en/of ASAT (≥ 3x ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de patiënten op ezetimibe/simvastatine versus 2% (2 patiënten) in de groep met simvastatine alleen; deze getallen waren respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0% voor verhoging van het CPK (≥ 10x ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld.

Deze onderzoeken waren niet geschikt voor vergelijking van zeldzame geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen.

Patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS
In het IMPROVE-IT onderzoek (zie rubriek 5.1) waarbij 18.144 patiënten behandeld werden met of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067; van wie 6% omhoog werd getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg) of met simvastatine 40 mg (n=9077; van wie 27% omhoog werd getitreerd naar simvastatine 80 mg) waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar. Het percentage patiënten dat moest stoppen met de behandeling 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% bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1% bij met simvastatine behandelde patiënten, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of –pijn met een serum CK ≥ 10x ULN of twee opeenvolgende observaties van CK ≥ 5 en < 10x ULN. 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 ≥ 10x

ULN met bewijs van nierschade, ≥ 5x ULN en < 10x ULN bij twee opeenvolgende waarnemingen met bewijs van nierschade of CK ≥ 10.000 IE/l zonder bewijs van nierschade. De incidentie van opeenvolgende verhogingen van de transaminasen (≥ 3x ULN) 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% tegen 3,5% van de patiënten toegewezen aan respectievelijk ezetimibe/simvastatine en simvastatine. De incidentie van hospitalisatie vanwege cholecystectomie was 1,5% in beide behandelgroepen. De diagnose van kanker (gedefinieerd als elke nieuwe maligniteit) gedurende dit onderzoek was respectievelijk 9,4% tegen 9,5%.

Patiënten met chronische nierziekte (CKD)
In de Study of Heart and Renal Protection (SHARP, zie rubriek 5.1), waarin meer dan 9000 patiënten werden behandeld met een vaste combinatie van dagelijks Ezetimibe Aurobindo 10 mg met simvastatine 20 mg (n=4650), of placebo (n=4620), waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar gedurende een mediane follow-up van 4,9 jaar. In dit onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en het staken van de behandeling als gevolg van een ernstige bijwerking genoteerd. Het percentage stopzettingen als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar (10,4% bij patiënten behandeld met ezetimibe/simvastatine, versus 9,8% bij patiënten behandeld met placebo). De incidentie van myopathie/rabdomyolyse was 0,2% bij patiënten behandeld met ezetimibe/simvastatine, en 0,1% bij patiënten behandeld met placebo. Opeenvolgende verhogingen van transaminasen (> 3x ULN) traden op bij 0,7% bij patiënten behandeld met ezetimibe/simvastatine, vergeleken met 0,6% bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4). In dit onderzoek traden geen statistisch significante verhogingen op van de incidentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen, waaronder kanker (9,4% voor ezetimibe/simvastatine, versus 9,5% voor placebo), hepatitis, cholecystectomie of complicaties bij galstenen of pancreatitis.

Laboratoriumwaarden
In gecontroleerde klinische studies met monotherapie was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT > 3x ULN, achtereenvolgend) voor Ezetimibe Aurobindo (0,5%) ongeveer gelijk aan placebo (0,3%). In onderzoek met gelijktijdige toediening was de incidentie 1,3% voor patiënten behandeld met Ezetimibe Aurobindo samen met een statine en 0,4% voor patiënten behandeld met een statine alleen. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestase gepaard, en keerden na stopzetting of bij voortzetting van
de behandeling terug naar de baseline (zie rubriek 4.4).

In klinisch onderzoek werd een CPK > 10x ULN (de bovenste waarde van het normale bereik) gemeld voor 4 uit 1674 (0,2%) patiënten die alleen ezetimibe kregen versus 1 uit 786 (0,1%) patiënten die placebo kregen, en bij 1 uit 917 (0,1%) patiënten die ezetimibe samen met een statine kregen, versus 4 uit 929 (0,4%) patiënten die alleen een statine kregen. In vergelijking met de desbetreffende controle-arm (placebo of alleen statine) werd er geen toename van myopathie of rabdomyolyse gezien (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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische studies werd toediening van Ezetimibe Aurobindo 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen gedurende 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie gedurende 56 dagen over het algemeen goed verdragen. Bij dieren werd geen toxiciteit waargenomen na eenmalig orale doses van 5000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3000 mg/kg bij honden.

Enkele gevallen van overdosering met Ezetimibe Aurobindo zijn gemeld; de meeste hiervan waren niet met bijwerkingen geassocieerd. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig. In geval van een overdosis dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere lipideverlagende middelen, ATC code: C10A X09

Werkingsmechanisme
Ezetimibe Aurobindo behoort tot een nieuwe klasse lipideverlagende stoffen die selectief de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen remt. Ezetimibe Aurobindo is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende stoffen (bijvoorbeeld statines, galzuurbindende harsen [resinen], fibrinezuurderivaten en plantstanolen). Het moleculaire doelwit van ezetimibe is de steroltransporter, Niemann-PickC1-Like 1 (NPC1L1), die verantwoordelijk is voor de intestinale opname van cholesterol en fytosterolen.

Ezetimibe Aurobindo lokaliseert zich in de villi van de dunne darm en remt daar de absorptie van cholesterol, waardoor de darm minder cholesterol aan de lever afgeeft; statines verminderen de cholesterolsynthese in de lever en samen zorgen deze twee verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2 weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie werd de absorptie van cholesterol in de darmen door Ezetimibe Aurobindo met 54% geremd vergeleken met placebo.

Farmacodynamische effecten
In een serie preklinische studies is de selectiviteit van Ezetimibe Aurobindo voor remming van de cholesterolabsorptie bepaald. Ezetimibe Aurobindo remde de absorptie van [^{14}C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of vetoplosbare vitaminen A en D.

Uit epidemiologisch onderzoek is vast komen te staan dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit een evenredig verband vertonen met de concentratie totaal-C en LDL-C en een omgekeerd evenredig verband met de concentratie HDL-C. Toediening van Ezetimibe Aurobindo met een statine is effectief bij het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In gecontroleerde klinische studies met Ezetimibe Aurobindo als monotherapie of samen met een statine bij patiënten met hypercholesterolemie gaf Ezetimibe Aurobindo een significante vermindering van het totaalcholesterol (totaal-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne-B (Apo-B) en triglyceriden (TG) en een verhoging van het high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).

Primaire hypercholesterolemie

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, 8 weken durende studie werden 769 patiënten met hypercholesterolemie die al monotherapie met een statine kregen en die de LDL-C-streefwaarde van de National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 tot 4,1 mmol/l [100 tot 160 mg/dl], afhankelijk van baselinekenmerken) niet hadden bereikt willekeurig toegewezen aan hetzij Ezetimibe Aurobindo 10 mg hetzij placebo naast hun eerder ingestelde statinetherapie.

Van de met een statine behandelde patiënten die bij baseline de LDL-C-streefwaarde niet hadden bereikt (~ 82%), bereikten significant meer aan Ezetimibe Aurobindo toegewezen patiënten hun LDL-C streefwaarde bij het eindpunt van de studie dan aan placebo toegewezen patiënten, respectievelijk 72% en 19%. De corresponderende LDL-C-verlagingen waren significant verschillend (respectievelijk 25% en 4% voor ezetimibe versus placebo). Bovendien gaf Ezetimibe Aurobindo, toegevoegd aan een eerder ingestelde behandeling met een statine, in vergelijking met placebo een significante verlaging van het totaal-C, Apo-B en TG en verhoogde de HDL-C. Ezetimibe Aurobindo of placebo, toegevoegd aan behandeling met een statine, verminderde de mediane concentratie van het C-reactief proteïne met respectievelijk 10% en 0% ten opzichte van de baseline.

In twee dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde, 12 weken durende studies bij 1719 patiënten met primaire hypercholesterolemie gaf Ezetimibe Aurobindo 10 mg een significante verlaging van het totaal-C (13%), LDL-C (19%), Apo-B (14%) en TG (8%) en verhoogde het HDL-C (3%) in vergelijking met placebo. Daarnaast had Ezetimibe Aurobindo geen effect op de plasmaconcentraties van de vetoplosbare vitaminen A, D en E, geen effect op de protrombinetijd en, zoals andere lipideverlagende agentia, geen ongunstige invloed op de productie van steroïdhormonen door de bijnierschors.

In een dubbelblind, gecontroleerd klinisch multicenteronderzoek (ENHANCE) werden 720 patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie willekeurig toegewezen aan Ezetimibe Aurobindo 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg (n = 357) of simvastatine 80 mg (n = 363) gedurende 2 jaar. Het primaire doel van de studie was het effect van combinatietherapie met ezetimibe/simvastatine te onderzoeken op de dikte van intima-media van de a. carotis (carotid artery intima-media thickness - IMT) versus simvastatine monotherapie. De invloed van deze surrogaatmarker op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld.

Het primaire eindpunt, verandering in gemiddelde IMT van alle zes carotissegmenten, was tussen de twee behandelingsgroepen niet significant (p= 0,29) verschillend, gemeten met B-mode-echografie. Met Ezetimibe Aurobindo 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg of simvastatine 80 mg alleen nam gedurende de 2 jaar van het onderzoek de IMT toe met respectievelijk 0,0111 mmen 0,0058 mm (gemiddelde carotis-IMT bij baseline respectievelijk 0,68 mm en 0,69 mm).

Ezetimibe Aurobindo 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg verlaagde het LDL-C, totaal-C, Apo B en de TG significant sterker dan simvastatine 80 mg. De procentuele verhoging in HDL-C was voor de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar. De voor Ezetimibe Aurobindo 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg gemelde bijwerkingen pasten bij het bekende veiligheidsprofiel.

Pediatrische patiënten
In een dubbelblind, gecontroleerd multicenteronderzoek werden 138 patiënten (59 jongens en 79 meisjes), 6 tot 10 jaar (gemiddelde leeftijd 8,3 jaar) met heterozygote familiaire (HeFH) of niet familiaire hypercholesterolemie met een baseline LDL-C tussen 3,74 en 9,92 mmol/l gerandomiseerd naar hetzij Ezetimibe Aurobindo 10 mg of placebo gedurende 12 weken.

In week 12 gaf Ezetimibe Aurobindo een significante verlaging van het totaal-C (-21% versus 0%), LDL-C (-28% versus - 1%), Apo-B (-22% versus -1%), en niet-HDL-C (-26% versus 0%) in

vergelijking met placebo. De resultaten van de twee behandelingsgroepen waren voor TG en HDL-C vergelijkbaar (-6% versus +8% en respectievelijk +2% versus +1%).

In een dubbelblind, gecontroleerd multicenteronderzoek werden 142 jongens (Tanner-stadium II en hoger) en 106 post-menarchale meisjes van 10 tot 17 jaar oud (gemiddelde leeftijd 14,2 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH) met een baseline-LDL-C tussen 4,1 en 10,4 mmol/l willekeurig toegewezen aan hetzij Ezetimibe Aurobindo 10 mg samen met simvastatine (10, 20 of 40 mg) of simvastatine (10, 20 of 40 mg) alleen gedurende 6 weken, gelijktijdig toegediend Ezetimibe en 40 mg simvastatine of 40 mg simvastatine alleen gedurende de daaropvolgende 27 weken en openlabel gelijktijdig toegediend Ezetimibe Aurobindo en simvastatine (10 mg, 20 mg of 40 mg) gedurende nog eens 20 weken.

In week 6 gaf Ezetimibe Aurobindo gelijktijdig toegediend met simvastatine (alle doses) een significante verlaging van het totaal-C (38% versus 26%), LDL-C (49% versus 34%), Apo B (39% versus 27%), en niet-HDL-C (47% versus 33%) in vergelijking met simvastatine (alle doses) alleen. De resultaten van de twee behandelingsgroepen waren voor TG en HDL-C vergelijkbaar (respectievelijk -17% versus -12% en +7% versus +6%). In week 33 waren de resultaten consistent met die in week 6 en aanzienlijk meer patiënten die Ezetimibe Aurobindo en 40 mg simvastatine kregen (62%) bereikten de ideale streefwaarde volgens NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) voor LDL-C versus de groep die 40 mg simvastatine kreeg (25%). In week 53, het einde van de open-label extensie, hielden de effecten op de lipideparameters aan.

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe Aurobindo toegediend samen met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij kinderen van 10 tot 17 jaar niet onderzocht. De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe Aurobindo samen toegediend met simvastatine zijn bij kinderen < 10 jaar niet onderzocht.

De werkzaamheid van behandeling met Ezetimibe Aurobindo op lange termijn bij patiënten jonger dan 17 jaar om de morbiditeit en de mortaliteit in de volwassenheid te verminderen is niet onderzocht.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Het IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) was een, gerandomiseerd, dubbelblind, active-control multicenteronderzoek bij 18.144 patiënten die werden aangemeld binnen 10 dagen na hospitalisatie vanwege acuut coronair syndroom (ACS; of acuut myocardinfarct [MI] of instabiele angina pectoris [IAP]). Patiënten hadden een LDL-C ≤125 mg/dl (≤3,2 mmol/l) op het moment dat zij ACS vertoonden indien zij geen lipide-verlagende therapie kregen, of ≤ 100 mg/dl (≤2,6 mmol/l) indien zij wel een lipide-verlagende therapie kregen. Alle patiënten werden 1:1 gerandomiseerd op of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067) of simvastatine 40 mg (n=9077) en gevolgd voor een mediane periode van 6,0 jaar.

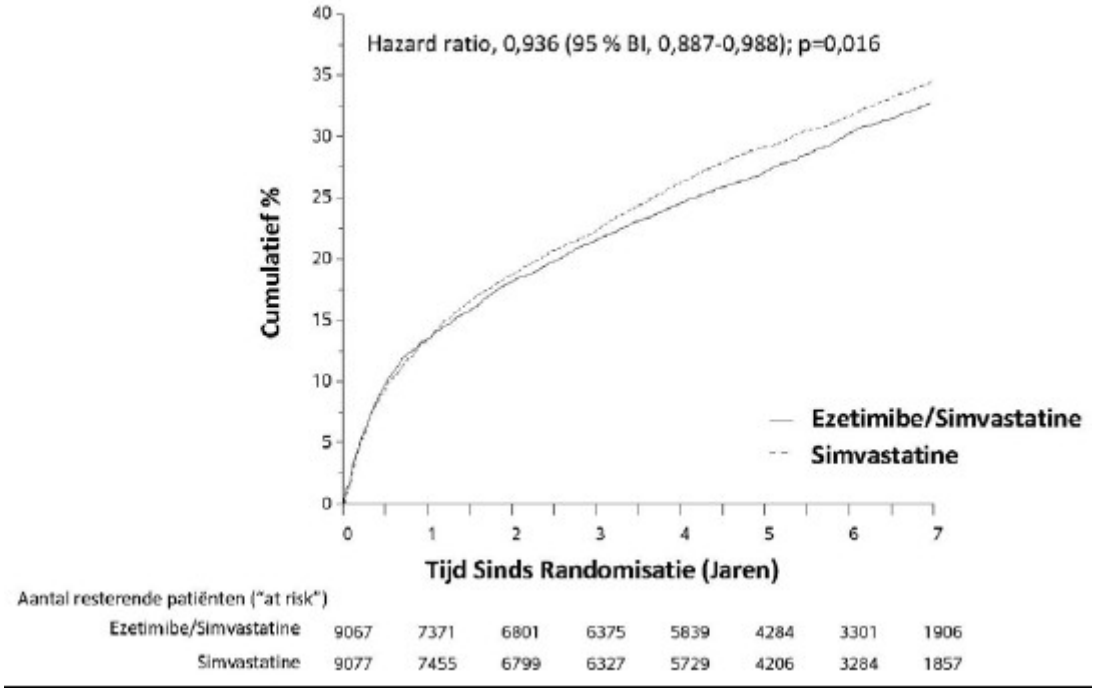
De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar; 76% was man, 84% was blank en 27% was diabeet. De gemiddelde LDL-C-waarde tijdens het voorval dat kwalificerend was voor het onderzoek was 80 mg/dl (2,1 mmol/l) voor diegenen die een lipide-verlagende therapie kregen(n=6390) en 101 mg/dl (2,6 mmol/l) voor diegenen die geen eerdere lipide-verlagende therapie kregen (n=11.594). Voorafgaande aan de hospitalisatie vanwege het kwalificerende ACS voorval kreeg 34% van de patiënten een statinetherapie. Na een 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 simvastatinemonotherapiegroep. Lipidewaarden werden in het algemeen verkregen bij patiënten die de onderzoekstherapie bleven volgen.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen ('major coronary events' [MCE]; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie wegens gedocumenteerde instabiele angina pectoris, of elke coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing aan gerandomiseerde behandeling voorkwam), en niet-fatale beroerte.

Het onderzoek toonde aan dat behandeling met ezetimibe/simvastatine een extra voordeel opleverde bij het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, MCE en niet-fatale beroerte vergeleken met simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4%, p=0,016). Het primaire eindpunt kwam voor bij 2572 van de 9067 patiënten (7 jaar Kaplan-Meier [KM] waarde van 32,72%) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 2742 van 9077 patiënten (7 jaar KM-waarde van 34,67%) in de groep behandeld met alleen simvastatine (zie figuur 1 en tabel 1). Dit extra voordeel is naar verwachting vergelijkbaar met gelijktijdige toediening van andere statines die bewezen werkzaam zijn in het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen. De totale mortaliteit bleef ongewijzigd in deze met hoog-risicogroep (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/simvastatinegroep vergeleken met simvastatine alleen (zie tabel 1). In onderzoeken naar langetermijnuitkomsten is het risico op hemorragische beroerte bij ezetimibe gelijktijdig toegediend met krachtigere statines 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 lipidewaarden, eerdere statinetherapie, eerdere beroerte en hypertensie.

Figuur 1: Effect van ezetimibe/simvastatine op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen of niet-fatale beroerte



Tabel 2
Ernstige coronaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in IMPROVE-IT

Uitkomst	**Ezetimibe/ simvastatine 10/40 mg[a] (n=9067)**		**Simvastatine 40 mg[b] (n=9077)**		**Hazard Ratio (95% BI)**	**p-waarde**
	n	K-M%[c]	n	K-M%[c]		
Primair Samengesteld Werkzaamheidseindpunt						
(CV dood, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte)	2572	32,,72%	2742	34,,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Secundair Samengestelde Werkzaamheidseindpunten						
CHZ dood, niet-fataal MI, urgente coronaire revascularisatie na 30 dagen	1322	17,,52%	1448	18,,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, niet-fatale beroerte, dood (alle oorzaken)	3089	38,,65%	3246	40,,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
CV dood, niet-fataal MI, instabiele angina die hospitalisatie vereist, elke revascularisatie, niet fatale beroerte	2716	34,,49%	2869	36,,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Componenten van primair samengesteld eindpunt en geselecteerde werkzaamheidseindpunten (eerste gebeurtenissen van genoemd voorval op elk moment)						
Cardiovasculaire dood	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Ernstig coronair voorval:						
Niet-fataal MI	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Hospitalisatie vanwege instabiele angina	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Coronaire revascularisatie na 30 dagen	1690	21,84%	1793	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%	1118	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 beroerte [d]	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
Dood door willekeurige oorzaak	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

[a] 6% werd omhoog getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg.
[b] 27% omhoog getitreerd naar simvastatine 80 mg.
[c] Kaplan-Meier schatting bij 7 jaar.
[d] omvat ischemische beroerte of beroerte van onbepaald type.

Preventie van ernstige vasculaire voorvallen bij chronische nierziekte (CKD)

De Study of Heart and Renal Protection (SHARP) was een multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij 9438 patiënten met chronische nierziekte (CKD), van wie een derde bij baseline gedialyseerd werd. In totaal 4650 patiënten werden toegewezen aan Ezetimibe Aurobindo 10 mg in combinatie met simvastatine 20 mg, en 4620 aan placebo, en gedurende een mediane periode van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 62; 63% was man, 72% blank, 23% diabeet. Voor diegenen die niet gedialyseerd werden, was de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m^2.

Er waren geen inclusiecriteria voor lipiden. De gemiddelde LDL-C bij baseline was 108 mg/dl. Na één jaar was, ook bij patiënten die geen studiemedicatie meer gebruikten, het LDL-C verminderd met 26% t.o.v. placebo door simvastatine 20 mg alleen en 38% door Ezetimibe Aurobindo 10 mg in combinatie met simvastatine 20 mg

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 MI of cardiale dood, beroerte, of een revascularisatieprocedure) bij alleen die patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de groep met ezetimibe/simvastatine (n=4193) of placebo (n=4191). Secundaire analyses omvatten hetzelfde samengestelde eindpunt, geanalyseerd voor de volledige cohort die werd gerandomiseerd (bij studiebaseline of op jaar 1) naar ezetimibe/simvastatine (n=4650) of placebo (n=4620), en tevens de componenten van dit samengestelde eindpunt.

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

Desalniettemin liet deze studie-opzet geen aparte bijdrage toe van de monocomponent ezetimibe aan de werkzaamheid om daarmee het risico op ernstige vasculaire voorvallen bij patiënten met chronische nierziekte (CKD) significant te verminderen.

De afzonderlijke componenten van MVE bij alle gerandomiseerde patiënten staan vermeld in tabel 2. Ezetimibe/simvastatine gaf een significante vermindering van het risico op beroerte en revascularisatie, met niet-significante numerieke verschillen ten gunste van ezetimibe/simvastatine voor niet-fataal MI en cardiale dood.

Tabel 2
Ernstige vasculaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in SHARP[a]

Uitkomst	Ezetimibe 10 mg samen met simvastatine 20 mg (n=4650)	Placebo (n=4620)	Risico-ratio (95% BI)	P-waarde
Ernstige vasculaire voorvallen (MVE)	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Niet-fataal MI	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Cardiale dood	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 beroerte	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 revascularisaties	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Ernstige Atherosclerotische voorvallen (MAE)[b]	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

[a] Intention-to-treat analyse voor alle SHARP-patiënten, gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine of placebo, hetzij bij baseline of op jaar 1
[b] MAE; gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, coronaire dood, niet- hemorragische beroerte of revascularisatie.

De absolute vermindering van het LDL-cholesterol die met ezetimibe/simvastatine werd verkregen, was lager bij patiënten met een lager baseline-LDL-C (< 2,5 mmol/l) en patiënten op dialyse bij baseline dan bij de overige patiënten, en de corresponderende risicoreducties in deze twee groepen waren verminderd.

Homozygote familiaire 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-aferese. 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 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 Aurobindo 10 mg (n=30) of placebo (n=7). Sommige patiënten kregen andere therapieën (bijv. statines, harsen).
Ezetimibe Aurobindo 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 Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS)-studie was een dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met een mediane duur van 4,4 jaar bij 1873 patiënten met asymptomatische aortastenose (AS), vastgesteld met de door Doppler gemeten piekstroomsnelheid in de aorta binnen het bereik van 2,5 tot 4,0 m/s. Alleen patiënten van wie men vond dat deze geen statine nodig hadden om het atherosclerotisch cardiovasculair risico te verminderen, mochten deelnemen. Patiënten werden willekeurig 1:1 toegewezen aan placebo of gelijktijdig toegediend Ezetimibe Aurobindo10 mg en simvastatine 40 mg per dag.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van belangrijke cardiovasculaire voorvallen, te weten cardiovasculaire dood, aortaklepvervanging, congestief hartfalen door progressie van AS, niet-fataal myocardinfarct, coronaire bypassoperatie, percutane coronaire interventie, hospitalisatie wegens instabiele angina, en niet-hemorragische beroerte. Subcategorieën van het primaire eindpunt vormden de voornaamste secundaire eindpunten.

In vergelijking met placebo gaf ezetimibe/simvastatine 10/40 mg geen significante vermindering van het risico op belangrijke cardiovasculaire voorvallen. Voorvallen die het primaire eindpunt vormden, traden op bij 333 patiënten (35,3%) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 355 patiënten (38,2%) in de placebogroep (hazard ratio in de ezetimibe/simvastatinegroep 0,96; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,83 tot 1,12; p=0,59). Aortaklepvervanging werd verricht bij 267 patiënten (28,3%) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 278 patiënten (29,9%) in de placebogroep (hazard ratio 1,00; 95%-BI 0,84 tot 1,18; p=0,97). In de ezetimibe/simvastatinegroep hadden minder patiënten ischemische cardiovasculaire voorvallen (n=148) dan in de placebogroep (n=187) (hazard ratio 0,78; 95%-BI 0,63 tot 0,97; p=0,02), met name door het lagere aantal patiënten die een bypassoperatie ondergingen.

Kanker trad in de ezetimibe/simvastatinegroep vaker op (105 versus 70, p=0,01). De klinische relevantie van deze waarneming is onzeker omdat in de grotere SHARP-studie het totaal aantal patiënten met een incidentie kanker (438 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 439 in de placebogroep) niet verschillend was. Daarnaast was in de IMPROVE-IT-studie het totaal aantal patiënten met elke nieuwe maligniteit (853 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 863 in de simvastatinegroep) niet significant verschillend en daarom kon de bevinding van de SEAS-studie niet door SHARP of IMPROVE-IT worden bevestigd.

* Deze toepassing wordt beschermd door een octrooi (ook wel patent genoemd) van een andere vergunninghouder. Meer informatie hierover vindt u op de website van het CBG, www.cbg-meb.nl.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar het farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibe-glucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (Cmax) treedt binnen 1 tot 2 uur op voor ezetimibe-glucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld omdat de stof vrijwel onoplosbaar is in waterige media die geschikt zijn voor injectie.

Gelijktijdige toediening met voedsel (vetrijke of vetarme maaltijden) had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe toegediend als Ezetimibe Aurobindo 10 mg tabletten. Ezetimibe Aurobindo kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie
Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide worden bij mensen voor 99,7% respectievelijk 88 tot 92% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie
Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronide conjugatie (een fase-II-reactie) gevolgd door uitscheiding in de gal. Bij alle beoordeelde species is minimaal oxidatief metabolisme (een fase-I-reactie) waargenomen. Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide zijn de belangrijkste uit het geneesmiddel gevormde stoffen die in het plasma zijn

waargenomen en vertegenwoordigen ongeveer 10 tot 20% respectievelijk 80 tot 90% van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibe-glucuronide worden langzaam uit het plasma geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibe-glucuronide is ongeveer 22 uur.

Eliminatie
Na orale toediening van ^{14}C-ezetimibe (20 mg) aan proefpersonen vertegenwoordigde totaal ezetimibe ongeveer 93% van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78% respectievelijk 11% van de toegediende radioactiviteit werd in de feces respectievelijk urine gevonden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur was er geen radioactiviteit meer detecteerbaar in het plasma.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van ezetimibe is bij kinderen ≥ 6 jaar en volwassenen vergelijkbaar. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen < 6 jaar. De klinische ervaring bij kinderen en adolescenten omvat patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie.

Ouderen
De plasmaconcentraties van totaal ezetimibe zijn ongeveer tweemaal zo hoog bij ouderen (≥ 65 jaar) als bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongeren die met Ezetimibe Aurobindo worden behandeld vergelijkbaar. Daarom hoeft de dosering bij ouderen niet te worden aangepast.

Leverinsufficiëntie
Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe was het gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7x hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij onderzoek van 14 dagen met meermalige doses (10 mg/dag) bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4x hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverinsufficiëntie niet bekend zijn, wordt Ezetimibe Aurobindo voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie
Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstig nierlijden (n=8; gemiddelde CrCl < 30 ml/min/1,73 m^2), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5x hoger dan bij gezonde proefpersonen (n=9). Dit resultaat wordt niet als klinisch significant beschouwd. Voor patiënten met een nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Daarnaast was er een patiënt in deze studie (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) waar de blootstelling aan totaal ezetimibe 12x hoger was.

Geslacht
De plasmaconcentraties totaal ezetimibe zijn bij vrouwen iets hoger (ongeveer 20%) dan bij mannen. De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn bij mannen en vrouwen die met Ezetimibe Aurobindo worden behandeld vergelijkbaar. Daarom is aanpassing van de dosering op grond van geslacht niet nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werd niet vastgesteld dat bepaalde organen gevoelig zouden zijn voor toxische effecten. Bij honden die vier weken lang met ezetimibe (≥ 0,03 mg/kg/dag) werden behandeld, steeg de cholesterolconcentratie in de gal met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek bij honden die tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor mensen is niet bekend. Een lithogeen risico in samenhang met therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

In studies waar ezetimibe samen met statines werd gegeven, waren de waargenomen toxische effecten hoofdzakelijk die welke normaliter met statines gepaard gaan. Sommige van de toxische effecten waren meer uitgesproken dan die welke werden waargenomen tijdens behandeling met statines alleen. Dit wordt toegeschreven aan de farmacokinetische en farmacodynamische interacties bij gelijktijdige therapie. In de klinische onderzoeken traden dergelijke interacties niet op. Myopathie trad bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die verscheidene malen hoger waren dan de therapeutische doses bij mensen (ongeveer 20x de AUC-waarde voor statines en 500 tot 2000x de AUC-waarde voor de actieve metabolieten).

In een serie *in vivo*- en *in vitro*-bepalingen vertoonde ezetimibe, alleen of samen met statines, geen genotoxisch potentieel. Langdurige carcinogeniteitstesten met ezetimibe waren negatief.

Ezetimibe had geen effect op de fertiliteit van mannetjes- of wijfjesratten en bleek bij ratten of konijnen niet teratogeen te zijn en had ook geen effect op prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe in meermalige doses van 1000 mg/kg/dag passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabarrière. Toediening van ezetimibe samen met statines was bij ratten niet teratogeen. Bij drachtige konijnen werd een gering aantal skeletale misvormingen (samengegroeide thoracale en caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen. De toediening van ezetimibe samen met lovastatine leidde tot embryoletale effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hypromellose [type 2910 (3cp)]
Natriumcroscarmellose
Natriumlaurylsulfaat
Crospovidon (Type-B)
Microkristallijne cellulose (Graad-102)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ezetimibe Aurobindo 10 mg, tabletten zijn beschikbaar in PVC/PVdC- Aluminium folie blisterverpakking en witte opake HDPE-flessen met polypropyleen dop.

Verpakkingsgroottes:
Blisterverpakking: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 en 300 tabletten.
HDPE-flessen: 28, 98, 100 en 500 tabletten.

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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 120688

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2018
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 11 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 28 juli 2022