

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetrol 10 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe.

Hulpstof(fen):

Elke tablet bevat 55 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige tabletten met aan één kant de ingeslagen code “414”.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### *Primaire hypercholesterolemie*

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

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

##### *Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)*

Ezetrol, toegediend samen met een statine, is aangewezen als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met HoFH. Patiënten kunnen ook aanvullende therapie krijgen (bijvoorbeeld LDL-afereze).

##### *Homozygote Sitosterolemie (Fytosterolemie)*

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

Een gunstig effect van Ezetrol op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet aangetoond.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De patiënt dient op een geschikt lipideverlagend dieet te staan en dient dit dieet tijdens behandeling met Ezetrol voort te zetten.

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

Wanneer Ezetrol wordt toegevoegd aan een statine, dient ofwel de aangewezen gebruikelijke aanvangsdosis van dat 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.

### ***Gelijktijdige toediening met galzuurbindende harsen***

Ezetrol dient ofwel  $\geq 2$  uur voor ofwel  $\geq 4$  uur na toediening van een galzuurbindend hars te worden toegediend.

### ***Gebruik bij ouderen***

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

### ***Gebruik bij kinderen***

Behandeling moet onder toezicht van een specialist worden ingesteld.

Adolescenten  $\geq 10$  jaar (pubertale status: jongens: Tanner-stadium II en hoger; meisjes: minstens één jaar postmenarche): de dosering hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). De klinische ervaring bij kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar) is echter beperkt.

Als Ezetrol samen met simvastatine wordt toegediend, moeten de doseringsinstructies voor simvastatine bij adolescenten worden geraadpleegd.

Kinderen  $< 10$  jaar: Ezetrol wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

### ***Gebruik bij leverfunctiestoornis***

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Behandeling met Ezetrol 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).

### ***Gebruik bij nierfunctiestoornis***

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

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

Therapie met Ezetrol samen met een statine toegediend, is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Ezetrol samen met een statine toegediend, is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of een onverklaarbare persisterende verhoging van serumtransaminases.

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

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

##### ***Leverenzymen***

In gecontroleerde onderzoeken naar gelijktijdige toediening van Ezetrol met een statine werden achtereenvolgende verhogingen van de transaminasen ( $\geq 3x$  de bovengrens van het normale bereik [ULN]) waargenomen. Als Ezetrol 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).

##### ***Skeletspieren***

Sinds de introductie van Ezetrol zijn er gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. De meeste patiënten die rabdomyolyse kregen, gebruikten een statine samen met Ezetrol. Rabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld met Ezetrol als monotherapie en ook zeer zelden bij de toevoeging van Ezetrol aan andere middelen waarvan bekend is dat deze een hoger risico op rabdomyolyse geven. Als myopathie op grond van spiërsymptomen wordt vermoed of op grond van een creatinefosfokinase (CPK)  $> 10x$  de bovenste waarde van het normale bereik wordt bevestigd, moeten Ezetrol, een eventuele statine en eventuele andere middelen die de patiënt gelijktijdig gebruikt direct worden gestaakt. Alle patiënten die op Ezetrol 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).

##### ***Leverinsufficiëntie***

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

##### ***Kinderen (leeftijd 10 tot 17 jaar)***

De effectiviteit en het veiligheidsprofiel van Ezetrol samen met simvastatine toegediend bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II of hoger) en bij meisjes die minstens één 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 menstratiecyclus 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).

Het veiligheidsprofiel en de werkzaamheid van Ezetrol samen toegediend met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij kinderen van 10 tot 17 jaar niet onderzocht.

Ezetrol is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar of bij premenarchale meisjes (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De effectiviteit van behandeling met Ezetrol 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 Ezetrol samen met fibraten zijn niet vastgesteld.

Als cholelithiase vermoed wordt bij een patiënt die Ezetrol 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 naast therapie met ciclosporine. Bij patiënten die Ezetrol en ciclosporine krijgen, moet de concentratie ciclosporine worden gecontroleerd. (zie rubriek 4.5).

#### ***Anticoagulantia***

Als Ezetrol aan warfarine, een andere coumarine-anticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (INR) goed worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

#### ***Hulpstof***

Patiënten met de zeldzame aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Onderzoek naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55 %. Deze interactie kan de versterking van de low-density lipoproteïne cholesterol (LDL-C) verlaging door toevoeging van Ezetrol aan colestyramine afzwakken (zie rubriek 4.2).

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

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

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

Gelijktijdige toediening van Ezetrol met andere fibraten is niet onderzocht.

Fibraten kunnen de excretie van cholesterol met de gal verhogen, wat tot cholelithiasis 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 Ezetrol 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 Ezetrol 10 mg in een verhoging met een factor 3,4 (bereik 2,3–7,9) van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kregen, uit een andere studie (n=17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierinsufficiëntie die ciclosporine en meerdere andere geneesmiddelen kreeg een 12 maal hogere blootstelling aan totaal ezetimibe dan die 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 Ezetrol als er met ciclosporine wordt behandeld. Bij patiënten die Ezetrol en ciclosporine krijgen, moet de concentratie ciclosporine worden gecontroleerd. (zie rubriek 4.4).

#### ***Anticoagulantia***

Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg 1 dd) had in een onderzoek bij 12 gezonde volwassen mannen geen effect van belang op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombintijd. Echter, sinds de introductie van het product zijn er meldingen van een verhoogd International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie Ezetrol aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetrol wordt toegevoegd aan warfarine, een andere coumarine-anticoagulans, of fluindion moet de INR afdoende worden gecontroleerd. (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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

#### ***Zwangerschap:***

Ezetrol dient alleen aan zwangere vrouwen te worden gegeven indien dit duidelijk noodzakelijk is. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Ezetrol 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, embryofetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

***Borstvoeding:***

Ezetrol mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven. 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.

**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. Als u gaat autorijden of machines bedienen, dient u er echter rekening mee te houden dat duizeligheid gemeld is.

**4.8 Bijwerkingen**

***Klinische onderzoeken***

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

Ezetrol als monotherapie of samen met een statine:

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die met Ezetrol werden behandeld (N=2396) en met een hogere incidentie dan placebo (N=1159) of bij patiënten die Ezetrol samen met een statine kregen (N=11.308) en met een hogere incidentie dan statine alleen (N=9361):

Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Ezetrol alleen toegediend</b>		
<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
Onderzoeken	Verhogingen van ALT en/of AST; verhoogd bloed-CPK; verhoogd gamma-glutamyltransferase; afwijkende uitslagen van leveronderzoeken	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen	hoest	Soms

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie
Maagdarmselstoornissen	buikpijn; diarree; winderigheid	Vaak
	dyspepsie; gastro-oesofageale reflux; misselijkheid	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie; spierspasmen; nekpijn	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust	Soms
Bloedvataandoeningen	opvliegers; hypertensie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	Vaak
	pijn op de borst; pijn	Soms
<b>Additionele bijwerkingen van Ezetrol samen met een statine toegediend</b>		
Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie
Onderzoeken	ALT en/of AST verhoogd	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	Vaak
	paresthesie	Soms
Maagdarmselstoornissen	droge mond; gastritis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus; uitslag; urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie	Vaak
	rugpijn; spierzwakte; pijn in de extremiteiten	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie; perifeer oedeem	Soms

#### Ezetrol samen met fenofibraat:

Maagdarmselstoornissen: buikpijn.

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 Ezetrol en fenofibraat werden behandeld 12 weken therapie, en 230 patiënten die met Ezetrol en fenofibraat werden behandeld (inclusief 109 die de eerste 12 weken alleen Ezetrol 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 serumtransaminases waren 4,5 % (1,9, 8,8) respectievelijk 2,7 % (1,2, 5,4) voor fenofibraat monotherapie en Ezetrol samen met fenofibraat, aangepast voor blootstelling aan behandeling. Corresponderende incidenties voor cholecystectomie waren 0,6 % (0,0, 3,1) respectievelijk 1,7 % (0,6, 4,0) voor fenofibraat monotherapie en Ezetrol samen met fenofibraat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Kinderen (10 tot 17 jaar)

In een onderzoek bij adolescenten (10 tot 17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 248) werden verhogingen van het ALT en/of AST ( $\geq 3X$  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 ( $\geq 10X$  ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld.

Dit onderzoek was niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen.

#### Laboratoriumwaarden

In gecontroleerde klinische studies met monotherapie was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminases (ALT en/of AST  $\geq 3x$  ULN, achtereenvolgend) voor Ezetrol (0,5 %) ongeveer gelijk aan placebo (0,3 %). In onderzoek met gelijktijdige toediening was de incidentie 1,3 % voor patiënten behandeld met Ezetrol samen met een statine en 0,4 % voor patiënten behandeld met een statine alleen. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestasis 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  $> 10X$  de bovenste waarde van het normale bereik gemeld voor 4 uit 1674 (0,2 %) patiënten die alleen Ezetrol kregen versus 1 uit 786 (0,1 %) patiënten die placebo kregen, en bij 1 uit 917 (0,1 %) patiënten die Ezetrol samen met een statine kregen versus 4 uit 929 (0,1 %) patiënten die alleen een statine kregen. In vergelijking met de desbetreffende controle-arm (placebo of alleen statine) werd er geen toename van myopathie of rhabdomyolyse gezien (zie rubriek 4.4).

#### ***Postmarketingervaring***

Sinds de introductie van het product zijn de volgende aanvullende bijwerkingen gemeld. Omdat deze bijwerkingen spontaan gemeld zijn, is de exacte frequentie onbekend en kan deze niet worden geschat.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: trombocytopenie

Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid; paresthesie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspnoe

Maagdarmsstelselaandoeningen: pancreatitis; constipatie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: myalgie; myopathie/rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheid, waaronder uitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem

Lever- en galaandoeningen: cholelithiase; cholecystitis

Psychische stoornissen: depressie

#### **4.9 Overdosering**

In klinische studies werd toediening van ezetimibe 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. Een aantal gevallen van overdosering met Ezetrol zijn gemeld; de meeste hiervan zijn niet met bijwerkingen geassocieerd. 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 groep: andere lipideverlagende middelen, ATC-code: C10A X09.

Ezetrol behoort tot een nieuwe klasse lipideverlagende stoffen die selectief de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen remt. Ezetrol is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende stoffen (bijvoorbeeld statines, galzuurbindende harsen [resines], 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 fytoosterolen.

Ezetimibe 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 cholesterol synthese 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 Ezetrol met 54 % geremd vergeleken met placebo.

In een serie preklinische studies is de selectiviteit van ezetimibe voor remming van de cholesterolabsorptie bepaald. Ezetimibe remde de absorptie van [<sup>14</sup>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. Een gunstig effect van Ezetrol op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet aangetoond.

### ***KLINISCHE STUDIES***

In gecontroleerde klinische studies met Ezetrol als monotherapie of samen met een statine bij patiënten met hypercholesterolemie gaf ezetimibe 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 Ezetrol 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 toegewezen patiënten hun LDL-C-streefwaarde bij het eindpunt van de studie dan aan placebo toegewezen patiënten, 72 % respectievelijk 19 %. De corresponderende LDL-C-verlagingen waren significant verschillend (25 % resp. 4 % voor ezetimibe versus placebo). Bovendien gaf ezetimibe, 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 of placebo, toegevoegd aan behandeling met een statine, verminderde de mediane concentratie van het C-reactieve proteïne met 10 % respectievelijk 0 % ten opzichte van de baseline.

In twee dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde, 12 weken durende studies bij 1719 patiënten met primaire hypercholesterolemie gaf Ezetrol 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 Ezetrol 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 adrenocorticale steroïdhormonen.

#### *Klinisch onderzoek bij kinderen (10 tot 17 jaar)*

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

In week 6 gaf Ezetrol gelijktijdig toegediend met simvastatine (alle doses) een significante verlaging van het totaal-C (38 % vs 26 %), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39 % vs 27 %), en niet-HDL-C (47 % vs 33 %) in vergelijking met simvastatine (alle doses) alleen. De resultaten van de twee behandelingsgroepen waren voor TG en HDL-C vergelijkbaar (-17 % vs -12 % en respectievelijk +7 % vs +6 %). In week 33 waren de resultaten consistent met die in week 6 en aanzienlijk meer patiënten die Ezetrol 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 kregen (25 %). In week 53, het einde van de open-label extensie, hielden de effecten op de lipideparameters aan.

Het veiligheidsprofiel en de effectiviteit van Ezetrol toegediend samen met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij kinderen van 10 tot 17 jaar niet onderzocht. De effectiviteit van behandeling met Ezetrol op lange termijn bij patiënten jonger dan 17 jaar om de morbiditeit en de mortaliteit in de volwassenheid te verminderen is niet onderzocht.

#### ***Homozygote familiale 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. Ezetrol, 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 Ezetrol 10 mg (n=30) of placebo (n=7). Sommige patiënten kregen andere therapieën (b.v. statines, harsen). Ezetrol 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.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

**Absorptie:** Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar het farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibeglucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) treedt binnen 1 tot 2 uur op voor ezetimibeglucuronide 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 Ezetrol 10 mg tablet. Ezetrol kan met of zonder voedsel worden toegediend.

**Distributie:** Ezetimibe en ezetimibeglucuronide 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 glucuronideconjugatie (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 ezetimibeglucuronide 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 ezetimibeglucuronide worden langzaam uit het plasma geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibeglucuronide 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.

### ***Speciale populaties:***

#### Kinderen

De absorptie en het metabolisme van ezetimibe zijn bij kinderen en adolescenten (10 tot 18 jaar) en volwassenen vergelijkbaar. Op grond van het totaal ezetimibe zijn er geen farmacokinetische verschillen tussen adolescenten en volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen < 10 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 ( $\geq 65$  jaar) als bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongeren die met Ezetrol 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 lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij onderzoek van 14 dagen met meermalige doses (10 mg/dag) bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige (Child-Pugh-score  $> 9$ ) leverinsufficiëntie niet bekend zijn, wordt Ezetrol 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  $CrCl \leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen ( $n=9$ ). Dit resultaat wordt niet als klinisch significant beschouwd. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis 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 12 maal 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 Ezetrol 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 ( $\geq 0,03$  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 cholelithiasis of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor mensen is niet bekend. Een lithogeen risico in samenhang met therapeutisch gebruik van Ezetrol 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 20 maal de AUC-waarde voor statines en 500 tot 2000 maal 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 placentabarière. Toediening van ezetimibe samen met statines was bij ratten niet teratogeen. Bij drachtige konijnen werd een gering aantal skeletale misvormingen (samenegroeide thoracale en caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen. De toediening van ezetimibe samen met lovastatine leidde tot embryoletale effecten.

## **6. FARMACEUTISCHE BIJZONDERHEDEN**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcrosarmellose  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Povidon (K29-32)  
Natriumlaurylsulfaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

Blisters: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Flesjes: Flesje goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

Afpeelbare eenheidsverpakking van helder polychloortrifluorethyleen/PVC geseald aan vinylomhuld aluminium met een rug van papier en polyester in verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 of 300 tabletten.

Doordrukstrips van helder polychloortrifluorethyleen/PVC geseald aan vinylomhuld aluminium in verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 of 300 tabletten.

Doordrukeenheidsverpakking van helder polychloortrifluorethyleen/PVC omhuld aluminium in verpakkingen van 50, 100 of 300 tabletten.

HDPE-flesjes met polypropyleen dop, bevatten 100 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

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

MSD-SP Ltd  
Hertford Road  
UK-Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Verenigd Koninkrijk

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

Ingeschreven in het register onder RVG 28626

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 april 2003  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 17 oktober 2007

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

Laatste gedeeltelijke herziening van de tekst: rubriek 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2. 6 november 2009.