

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Hyperkolesterolemi (eller hyperlipidemi) betyder höga kolesterolnivåer i blodet. Kolesterol är en vaxartad, fet substans (eller lipid) som kroppen behöver i tillräckliga mängder för att den ska fungera på rätt sätt. Kolesterol utvinns ur maten och produceras också i levern. Det finns några olika typer av kolesterol, till exempel:

Totalkolesterol (summan av alla typer av kolesterol)

Lipoprotein med låg densitet (LDL-kolesterol): kallas också det ”onda” kolesterolet, eftersom det är det kolesterol som huvudsakligen lagras i blodkärlen och förtränger dem.

Lipoprotein med hög densitet (HDL-kolesterol) kallas också det ”goda” kolesterolet, eftersom det hjälper till att förhindra att kolesterol lagras i blodkärlen.

Triglycerider: typer av blodfetter, som kroppen använder som energi.

Höga kolesterolnivåer, särskilt höga LDL-kolesterol- och triglyceridnivåer kan leda till inlagring av kolesterol och fett i de inre väggarna i blodkärlen i hjärtat (kransartärsjukdom) och hjärnan (cerebrovaskulär sjukdom) som ökar risken för hjärtsjukdom och slaganfall.

Den vanligaste typen av hyperkolesterolemi är en interaktion mellan gener och kost och andra faktorer, såsom rökning och fysisk inaktivitet. Detta kallas primär icke-familjär hyperkolesterolemi. Primär icke-familjär hyperkolesterolemi drabbar cirka 34 % av männen (varierar mellan 21 och 41 % inom olika områden) och 40 % av kvinnorna (varierar mellan 26 och 47 % inom olika områden).

Homozygot och heterozygot familjär hyperkolesterolemi är genetiska sjukdomar som ärvs från föräldrarna och som kan orsaka mycket höga nivåer av det onda kolesterolet. Sjukdomen gör att kroppen inte kan ta bort LDL-kolesterol ur blodet. De flesta människor med familjär hyperkolesterolemi ärver en defekt gen endast från den ena föräldern. Därför kallas sjukdomen heterozygot familjär hyperkolesterolemi. I sällsynta fall kan en person ärva det genetiska felet från båda föräldrarna och har således homozygot familjär hyperkolesterolemi. Ungefär 1 av 500 människor [Ref. 5.4: 03PJWM, 03QJFY, 03QJFZ] har heterozygot familjär hyperkolesterolemi och 1 av 1 000 000 [Ref. 5.4: 03QJFZ] människor har homozygot familjär hyperkolesterolemi. Sjukdomen är vanligare hos afrikaner, fransk-kanadensare, ashkenaziska judar och libaneser [Ref. 5.4: 03QKW2] Förekomsten av heterozygot och homozygot familjär hyperkolesterolemi är lika hög hos män och kvinnor. Människor med familjär hyperkolesterolemi tenderar att få kranskärlssjukdom vid tidigare ålder och människor med homozygot familjär hyperkolesterolemi tenderar att ha förkortad livslängd.

Homozygot sitosterolemi (fytoosterolemi) är en mycket sällsynt ärftlig sjukdom. Normalt upptas växtsteroler (som finns i små mängder i frukt, grönsaker, nötter, frön och spannmål) dåligt av kroppen och utsöndras vanligen av matsmältningssystemet. Vid denna sjukdom ökar upptaget och minskar utsöndringen av växtsteroler. Blodkolesterolnivåerna kan vara normala eller förhöjda; växtsterolnivåerna är dock förhöjda, vilket ökar risken för kranskärlssjukdom. Det är inte känt hur många människor som har denna sjukdom, men sannolikt är antalet mellan några hundra och några tusen i hela världen.

Den eventuella hälsorisen vid alla typer av hyperkolesterolemi inkluderar risk för hjärtinfarkt, slaganfall, bröstsmärta (angina pectoris), minskat blodflöde till hjärtat (ischemisk hjärtsjukdom) och

död i samband med hjärt- och blodkärlsproblem. Enligt världshälsoorganisationen (WHO) är mer än 30 % av dödsfallen i hela världen relaterade till hjärt- och kärlsjukdomar [Ref. 5.4: 03QJG9]. Hjärt- och kärlsjukdomar orsakar nästan hälften av alla dödsfall i Europa [Ref. 5.4: 03QJD3].

Kombinationen av ezetimib och simvastatin används också för att minska risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlssjukdom och tidigare hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris. Kranskärlssjukdom är ett resultat av inlagring av plack i artärerna som försörjer hjärtat med syrerikt blod. Plackinlagringen sker under flera år till följd av hyperkolesterolemi och leder till förträngningar som hämmar blodflödet till hjärtat. Om flödet av syrerikt blod till hjärtat minskar eller hämmas, kan angina pectoris eller hjärtinfarkt uppstå. Angina pectoris är smärta eller obehag i bröstet. En hjärtinfarkt uppstår om flödet av syrerikt blod till en del av hjärtmuskeln avbryts, vilket orsakar skada på hjärtat. Ungefär 6,2 % av alla vuxna i USA [Ref. 5.4: 042MCN] och 5,7 % av männen och 3,5 % av kvinnorna i Storbritannien [Ref. 5.4: 04CGKK] har kranskärlssjukdom.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Trots det stora utbudet av tillgängliga behandlingar, lyckas inte en stor del av patienter med hyperkolesterolemi att nå de LDL-kolesternivåer som uppställts som mål, eller så gör läkemedelsinteraktioner och säkerhetsfrågor att långtidsbehandling som behövs för att minska risken för kranskärlssjukdom är omöjlig. Dessa frågor bildar utgångspunkten i det kontinuerliga arbetet för att hitta effektiva läkemedel som administreras på ett lämpligt sätt och tolereras bättre. Ezetimib, en oral aktiv selektiv hämmare av upptag av kolesterol från kosten och gallan, är ett lipidsänkande läkemedel som har godkänts för behandling av familjär och icke-familjär hyperkolesterolemi som enda läkemedel eller tillsammans med statiner. Ezetimib är också godkänt som tilläggsterapi vid behandling av homozygot familjär sitosterolemi. Inegy är en godkänd kombinerad tablett som innehåller ezetimib, en oral aktiv selektiv hämmare av upptag av kolesterol från kosten och gallan, och simvastatin, en HMG-CoA-reduktashämmare.

Ett omfattande kliniskt program har genomförts med ezetimib givet som enda läkemedel och tillsammans med statiner. Ezetimib givet antingen som enda läkemedel eller tillsammans med en statin minskade signifikant totalkolesterol, LDL-kolesterol, nivåerna av apolipoprotein B och triglycerider och ökade HDL-kolesterol hos patienter med hyperkolesterolemi.

Erfarenheten av kliniska studier som stödjer effekten av kombinationen av ezetimib och simvastatin baseras på data från 12 blinda studier om samtidig användning med varierande design. Dessa ger information om fler än 6 000 patienter som fick ezetimib tillsammans med eller i en kombinerad tablett med simvastatin. Ungefär 23 963 patienter har exponerats för ezetimib + simvastatin (i kombination eller samtidig användning) i kliniska studier.

Effekten av de olika dosstyrkorna av kombinationen av ezetimib och simvastatin (10/10 till 10/80 mg/dag) studerades i en klinisk studie som inkluderade alla tillgängliga doser av kombinationen av ezetimib och simvastatin och alla relevanta doser av simvastatin. Kombinationen av ezetimib och simvastatin minskade signifikant nivåerna av totalkolesterol, triglycerider och andra fettämnen (apolipoprotein B, non-HDL-kolesterol) och ett specifikt protein (C-reaktivt protein) som mäter inflammation i kroppen. Ytterligare analys visade att kombinationen ezetimib och simvastatin signifikant höjde HDL-kolesterolnivån jämfört med en tablett utan läkemedel.

En klinisk studie på barn inkluderade 142 pojkar och 106 flickor, som fått sin menstruation, i åldern 10 till 17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som randomiserades att få antingen kombinationen av ezetimib och simvastatin eller enbart simvastatin. Studien visade att

kombinationen av ezetimib och simvastatin signifikant minskade nivåerna av total kolesterol och LDL-kolesterol samt non-HDL-kolesterol jämfört med simvastatin som enda läkemedel.

SHARP-studien (The Study of Heart and Renal Protection) omfattade 9 438 patienter med en kronisk njursjukdom, av vilka en tredjedel behandlades med dialys (en process där blodet renas med hjälp av en maskin eller vätskor) vid studiestarten. Totalt 4 650 patienter fick kombinationen av ezetimib och simvastatin och 4 620 fick tabletten utan läkemedel. Efter ett år, inklusive de patienter som inte längre tog något studieläkemedel, observerades att LDL-kolesterol hade minskat mest hos patienter som fått kombinationen av ezetimib och simvastatin jämfört med patienter som enbart fått simvastatin eller tabletten utan läkemedel. Kombinationen av ezetimib och simvastatin minskade signifikant risken för allvarliga blodkärlsrelaterade händelser.

IMPROVE-IT var en randomiserad, dubbelblind multicenterstudier med parallella grupper där kombinationen av ezetimib och simvastatin (kombinerad tablett) jämfördes med simvastatin som enda läkemedel i syfte att utvärdera den kliniska fördelen av de två behandlingarna i fråga om förekomsten av det sammansatta effektmåttet i gruppen av patienter med stabilt akut koronarsyndrom. Patienterna randomiserades ursprungligen i ett 1:1-förhållande till att få antingen en kombination av ezetimib och simvastatin 10/40 mg eller enbart simvastatin 40 mg dagligen och sedan ökades dosen av kombinationen av ezetimib och simvastatin till 10/80 mg eller dosen av simvastatin till 80 mg dagligen på ett blindat sätt utifrån patienternas LDL-kolesterolnivåer. Det primära sammansatta effektmåttet var kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina pectoris som krävde sjukhusinläggning och koronar revaskularisering med ballongvidgning (perkutan koronarintervention, PCI) eller bypassoperation (koronar bypasskirurgi, CABG) minst 30 dagar efter randomiseringen, och icke-fatalt slaganfall. I studien IMPROVE-IT randomiserades totalt 18 144 patienter med stabilt akut koronarsyndrom. Populationen avsedd att behandlas (intent-to-treat-, ITT-populationen) enligt provningsprotokollet inkluderade 9 067 patienter i gruppen som fick kombinationen av ezetimib och simvastatin och 9 077 patienter i gruppen som enbart fick simvastatin. Alla patienter skulle följas upp i minst 2,5 år. Medianlängden på uppföljningsperioden för det primära effektmåttet i ITT-populationen var 56,9 månader (4,7 år). Totalt uppnådde prövningen 104 135 patientår av uppföljning av dödlighet av alla orsaker. Studien uppnådde dess primära och alla sekundära sammansatta effektmått gällande effekten och enligt studiedesignen kan dessa fördelar tillskrivas ezetimib. Särskilt behandlingen med kombinationen av ezetimib och simvastatin minskade signifikant förekomsten av följande effektmått, jämfört med behandling med enbart simvastatin:

- i det sammansatta effektmåttet av död av alla orsaker, allvarliga koronara händelser och icke-fatalt slaganfall
- i det sammansatta effektmåttet av död på grund av kranskärlsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt och akut koronar revaskularisering med antingen ballongvidgning (PCI) eller bypassoperation (CABG) minst 30 dagar efter randomiseringen
- i det sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina pectoris som krävde sjukhusinläggning och revaskularisering av alla orsaker (både koronar och icke-koronar) minst 30 dagar efter randomiseringen, och icke-fatalt slaganfall.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Kombinationen av ezetimib och simvastatin har inte studerats hos

gravida och ammande kvinnor. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande användning av detta läkemedel under graviditet. Det är inte känt om ezetimib utsöndras i modersmjölk.

barn under 18 år. Den kliniska erfarenheten av användning av läkemedlet hos barn och ungdomar (i åldern 10-17 år) är begränsad. Det finns inte tillräckliga data om säkerheten och effekten av detta läkemedel hos barn under 10 år. Erfarenheten av användning av detta läkemedel hos barn som ännu inte kommit in i puberteten är begränsad.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Viktiga kända risker är säkerhetsfrågor eller oönskade effekter för vilka det finns tillräckliga bevis på ett samband med eller en koppling till användningen av detta läkemedel.

Tabellen nedan ger information om viktiga kända risker och hur dessa kan förebyggas.

Sammanfattning av viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Muskelskada (rabdomyolys/myopati)	<p>Muskelsjukdom är en sällsynt men känd biverkning av statiner, inklusive simvastatin.</p> <p>Muskelskadorna kan vara lindriga till svåra och variera från muskelsmärta, -ömhet, -svaghet och -inflammation till muskelnedbrytning (rabdomyolys).</p> <p>I kliniska studier var de flesta fall av muskelsjukdom och relaterade muskelhändelser lindriga eller måttliga till sin svårighetsgrad. Största delen av dessa biverkningar försvann efter att behandlingen avslutades.</p> <p>Risken för muskelsjukdom och muskelnedbrytning är dosrelaterad vid användning av simvastatin.</p> <p>Det är inte exakt känt hur muskelskada uppstår.</p> <p>Det är inte helt känt vilka patienter som löper störst risk för utveckling av muskelskada vid användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin. Dock kan muskelskada förekomma oftare hos patienter som är äldre (äldre än 65 år) har okontrollerad hypotyreoos har njurbesvär</p>	<p>Om tecken och symtom på muskelsjukdom förekommer, ska patienter omedelbart rapportera om dessa till läkaren.</p> <p>Kreatinkinias är ett enzym som frigörs när en muskel skadas. Läkare kan testa för detta enzym för att kontrollera om patienten har muskelsjukdomar.</p>

Sammanfattning av viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	<p>är kvinnor</p> <p>har själv haft ärftliga muskelsjukdomar eller har haft sådana i familjen</p> <p>har tidigare haft muskeltoxicitet under behandling med kolesterolsänkande läkemedel som kallas statiner (såsom simvastatin, atorvastatin och rosuvastatin) eller fibrater (såsom gemfibrozil och benzafibrat)</p> <p>missbrukar alkohol.</p>	
<p>Onormal leverfunktion (onormal leverfunktion)</p>	<p>Förhöjda leverenzymmer (transaminaser) är en vanlig biverkning (kan drabba upp till 1 av 10 patienter).</p> <p>Allvarliga leverskador och leverinflammation (hepatit) har rapporterats mycket sällan. I kliniska studier var de flesta fallen av onormal leverfunktion lindriga till måttliga till sin svårighetsgrad och försvann när användningen av läkemedlet avslutades.</p> <p>Det är inte känt hur onormal leverfunktion utvecklas i samband med användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin.</p> <p>Det är inte helt känt vilka patienter som löper risk för utveckling av avvikelser i leverfunktionen vid användning av ezetimib. Dock kan onormal leverfunktion förekomma oftare hos patienter som</p> <ul style="list-style-type: none"> är äldre är män har ett stort midjemått använder rikligt med alkohol får behandling med vissa 	<p>Kombinationen av ezetimib och simvastatin kan användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion.</p> <p>Kombinationen av ezetimib och simvastatin ska inte användas hos patienter med aktiv leversjukdom eller vars leverfunktionstester ständigt och av oförklarlig orsak visar värden som är 3 gånger högre än den högsta gränsen för normalvärdet.</p> <p>Det rekommenderas att leverfunktionstester utförs innan behandling med kombinationen av ezetimib och simvastatin påbörjas och vid behov under behandlingen.</p> <p>Kontakta omedelbart läkare om du får symtom på leversjukdom, såsom trötthet eller svaghet, mörk urin, blek avföring, aptitförlust eller gulfärgning av huden eller ögonen.</p>

Sammanfattning av viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	<p>läkemedel (såsom smärtstillande medel, läkemedel mot kramper, läkemedel mot tuberkulos, växtbaserade läkemedel eller använder olagliga läkemedel)</p> <p>har leversjukdom (såsom fettlever, hepatit B och C och andra former av leverinflammation)</p> <p>har vissa sjukdomar (såsom autoimmuna sjukdomar, hemokromatos, Wilsons sjukdom, hjärtsvikt, celiaki, hypotyreos, Addisons sjukdom och glykogenupplagringssjukdom)</p>	
<p>Allergiska reaktioner. (överkänslighet)</p>	<p>Allergiska reaktioner kan förekomma med vilket läkemedel som helst och det är känt att sådana reaktioner förekommer vid användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin.</p> <p>Hudutslag, klåda och nässelfeber är mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</p> <p>Livshotande allergiska reaktioner med svullnad av ansiktet, läpparna, tungan och/eller svalget, vilket kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter, har rapporterats hos patienter som tar kombinationen av ezetimib och simvastatin eller läkemedel som innehåller de aktiva substanserna ezetimib eller simvastatin.</p> <p>I kliniska studier var de flesta fallen av allergiska reaktioner med kombinationen av ezetimib och simvastatin lindriga till måttliga till sin svårighetsgrad och försvann när användningen av läkemedlet avslutades.</p>	<p>Kombinationen av ezetimib och simvastatin ska inte användas av patienter som är allergiska mot ezetimib eller simvastatin eller någon av substanserna i preparatet.</p> <p>Patienter som utvecklar tecken och symtom på allvarliga allergiska reaktioner såsom en reaktion i hela kroppen (anafylaxi), andningssvårigheter eller svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller svalget ska omedelbart sluta ta kombinationen av ezetimib och simvastatin och uppsöka läkare.</p>

Sammanfattning av viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<p>Interaktion med läkemedel som används för att förebygga blodproppar</p> <p>(warfarin, fenprokumon, acenokumarol eller fluindion, vilka också kallas antikoagulanter)</p>	<p>En studie på friska vuxna visade ingen effekt på warfarinnivåerna och protrombintiden vid samtidig användning av ezetimib. Efter godkännandet för försäljning har det rapporterats om ökad INR (International Normalized Ratio) hos patienter som fått ezetimib i kombinationen med warfarin eller fluindion. De flesta av dessa patienter använde också andra läkemedel. Protrombintiden och INR är blodtester som används för att följa upp patienter som tar warfarin.</p> <p>Effekten av kombinationen av ezetimib och simvastatin på protrombintiden har inte studerats.</p>	<p>Om warfarin, en annan kumarinantikoagulant, eller fluindion administreras samtidigt med kombinationen av ezetimib och simvastatin, ska INR eller protrombintiden följas upp noggrant för att minska risken för blödning som förknippas med dessa läkemedel.</p> <p>Patienter ska tala om för läkare eller apotekspersonal om de tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.</p>
<p>Interaktion med läkemedel som ofta används hos organtransplanterade patienter för att förebygga avstötning av transplantatet (ciklosporin)</p>	<p>Kliniska studier har visat en ökning i ezetimibnivån hos njurtransplanterade patienter som tar ezetimib och ciklosporin. I en studie på friska personer ledde administreringen av ezetimib och ciklosporin till en ökning i nivån av ciklosporin.</p>	<p>Interaktioner kan förebyggas genom att undvika samtidig användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin och ciklosporin.</p> <p>Biverkningar på grund av denna interaktion kan förebyggas genom att följa upp nivån av ciklosporin i blodet.</p> <p>Patienter ska tala om för läkare eller apotekspersonal om de tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.</p>

Viktiga eventuella risker

Viktiga eventuella risker är säkerhetsfrågor eller oönskade effekter som misstänks ha ett samband med användningen av läkemedlet i fråga, men detta samband har inte fastställts.

Tabellen nedan ger information om de viktiga eventuella risker som förknippas med detta läkemedel.

Sammanfattning av viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
------	-------------

Sammanfattning av viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)	<ul style="list-style-type: none">• Det är okänt hur inflammation i bukspottkörteln uppstår vid användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin.• Kontakta omedelbart läkare, om du upptäcker följande tecken och symtom på inflammation i bukspottkörteln: smärta i övre delen av buken som strålar ut i ryggen, svullnad och ömhet i buken, illamående och kräkningar, feber och hög puls.• Allmänna riskfaktorer för inflammation i bukspottkörteln är ålder, alkoholbruk, fetma, gallstenar och hypertriglyceridemi.
Inflammation i gallblåsan/gallstenar (kolecystit/kolelithiasis)	<ul style="list-style-type: none">• Tecken och symtom på inflammation i gallblåsan och gallstenar är skarp, krampaktig, dov eller ständig smärta i övre delen av buken, lerfärgad avföring, feber, illamående och kräkningar, gulfärgning av huden och ögonvitorna (gulsot).• Allmänna riskfaktorer för gallstenar/inflammation i gallblåsan är: gallstenar/sjukdom i gallblåsan i familjen hög ålder kvinnligt kön övervikt eller fetma snabb viktnedgång fysisk inaktivitet metabolt syndrom (högt blodsocker, högt blodtryck, höga triglyceridnivåer och stort midjemått).
Interstitiell lungsjukdom	<ul style="list-style-type: none">• Interstitiella lungsjukdomar är en grupp av sjukdomar som drabbar lungornas stödjevävnad (ett spetsliknande nätverk av vävnader i lungorna som stödjer lungblåsorna). Vid interstitiell lungsjukdom förtjockas stödjevävnaden på grund av en inflammation, ärrbildning eller överflödigt vätska.• Interstitiell lunginflammation relaterad till användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin är mycket sällsynt.• Tecken och symtom på interstitiell lungsjukdom är andnöd, hosta och viktnedgång.

Sammanfattning av viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Allergiska reaktioner mot simvastatin (överkänslighetssyndrom relaterat till simvastatin)	<ul style="list-style-type: none"> • ”Överkänslighetssyndrom” relaterat till simvastatin är inte en bestämd sjukdom, men snarare än grupp av vanliga symtom och diverse sjukdomar. • Enligt den totala incidensen är överkänslighetssyndrom relaterat till simvastatin mycket sällsynt. • Överkänslighetssyndrom relaterat till simvastatin är en reaktion som inkluderar någon av följande: överkänslighet (allergiska reaktioner, inklusive svullnad av ansiktet, läpparna, tungan och/eller svalget vilket kan orsaka andnings- eller sväljningssvårigheter och kräver omedelbar behandling), smärta eller inflammation i lederna, inflammation i blodkärlen, ovanliga blåmärken, hudutslag och svullnad, näselfeber, känslighet för solljus, feber, rodnad, andnöd och sjukdomskänsla, lupusliknande sjukdom (inklusive hudutslag, ledsjukdomar och effekter på vita blodkroppar).
Diabetes (nydebuterad diabetes/nedsatt glukosmetabolism)	<ul style="list-style-type: none"> • Tecken och symtom på diabetes är <ul style="list-style-type: none"> ökat urineringsbehov ökad törstkänsla ökad hungerkänsla (även om patienten äter ofta) trötthet dimsyn sår/blåmärken som läker långsamt, stickningar viktnedgång stickningar smärta eller domning i händer och fötter • Riskfaktorer för utveckling av nydebuterad diabetes är <ul style="list-style-type: none"> hög ålder fetma diabetes i familjen diagnostiserad diabetes under graviditet nedsatt glukosmetabolism fysisk inaktivitet fettrik kost. • Patienter kan minska risken för nydebuterad diabetes genom att gå ned i vikt, bli fysiskt mer aktiva och äta hälsosam, balanserad kost.
Slaganfall på grund av blödning i hjärnan (hemorragisk stroke)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragisk stroke orsakas när ett blodkärl brister så att blod läcker ut i hjärnan. • Hur hemorragisk stroke uppstår vid användning av

Sammanfattning av viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
	<p>kombinationen av ezetimib och simvastatin är okänt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Tecken och symtom på hemorragisk stroke kan inkludera svår huvudvärk, ibland på ett visst område, illamående och kräkningar, nackstelhet, yrsel, krampanfall eller förändringar i sinnestillstånd (irritation, förvirring, medvetslöshet).• Riskfaktorer för hemorragisk stroke är hög ålder högt blodtryck användning av blodförtunnande läkemedel (såsom warfarin) och trombocythämmare (såsom acetylsalicylsyra och klopidogrel) rökning dialys användning av vissa medel, såsom kokain, amfetamin och fenypropolanolamin.• Patienter kan minska deras allmänna risk för hemorragisk stroke genom att hålla deras blodtryck under kontroll genom att sluta röka.

Återstående information

Återstående information är sådan information om säkerheten av ett läkemedel eller en tablett som inte är tillgänglig vid tidpunkten för inlämnande av en riskhanteringsplan.

Exempel på återstående information inkluderar populationer som inte har studerats (t.ex. gravida kvinnor eller patienter med svårt nedsatt njurfunktion) eller hos vilka det finns en stor risk för off-label-användning (läkemedlet används utanför godkänd indikation).

Tabellen nedan visar återstående information om läkemedlet.

Sammanfattning av återstående information

Återstående information	Vad är känt
Användning under graviditet och amning (exponering under graviditet och amning)	<ul style="list-style-type: none">• Kombinationen av ezetimib och simvastatin har inte studerats hos gravida och ammande kvinnor. Det finns inte heller några kliniska data om användning av detta läkemedel under graviditet.• Det är inte känt om Inegy utsöndras i modersmjölk.• Kombinationen av ezetimib och simvastatin ska inte användas under graviditet eller amning.
Användning hos barn (begränsad erfarenhet av kliniska studier på barn i åldern 10–17 år. Ingen erfarenhet av kliniska studier på barn under 10 år.)	<ul style="list-style-type: none">• Den kliniska erfarenheten av användning av Inegy hos barn och ungdomar (i åldern 10–17 år) är begränsad.• Användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin hos barn under 10 år rekommenderas inte på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt. Erfarenheten av användning av detta läkemedel hos barn som ännu inte kommit in i puberteten är begränsad.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för kombinationen av ezetimib och simvastatin finns på den lokala läkemedelsmyndighetens webbplats.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

VI.2.6.1 Förteckning över studier i utvecklingsplan

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Åtgärder	Mål	Frågor gällande effekt	Milstolpar/expo- ning	Status	Milstolpar /Tidtabell
Klinisk studie P04103 IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)	En randomiserad, aktiv, dubbelblind kontrollstudie på patienter med stabil akut koronarsyndrom med hög risk. Det primära målet var att utvärdera den kliniska fördelen med kombinationen av ezetimib och simvastatin 10/40 mg jämfört med simvastatin 40 mg. Den kliniska fördelen definierades som minskning av risken för förekomsten av det sammansatta effektmaßtet av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina pectoris som krävde sjukhusinläggni ng och koronar revaskulariserin g med ballongvidgning (perkutan	IMPROV E-IT utvärderad e den ytterligare kliniska fördelen vid samtidig användnin g av ezetimib och simvastati n jämfört med simvastati n som enda läkemedel i fråga om minskad risk för förekomst av kardiovask ulär död.	18 144 patienter randomiserades. Det primära effektmaßtet förekom hos 5 314 patienter, vilket motsvarade det beräknade antalet händelser. Alla patienter följdes upp i minst 2,5 år och uppföljningstiden för mortalitet var längre än 6 år i median.	Slutförd	Randomiseri ng av den första patienten: Oktober 2005 Studien slutförs september 2014 Klinisk prövningsra pport: Mars 2015

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Åtgärder	Mål	Frågor gällande effekt	Milstolpar/expo-ning	Status	Milstolpar /Tidtabell
	koronarintervent ion, PCI) eller bypassoperation (koronar bypasskirurgi, CABG) minst 30 dagar efter randomiseringen , och icke-fatalt slaganfall.				

VI.2.6.2 Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning

Inga av de ovan nämnda studierna är ett villkor för godkännandet av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.1	13.6.2012	<u>Viktiga kända risker</u> <ul style="list-style-type: none"> • Muskelskada (rabdomyolys och myopati) • Onormal leverfunktion • Allergiska reaktioner (överkänslighet) • Interaktion med warfarin, en annan kumarinantikoagulant eller fluindion • Interaktion med ciklosporin • Interaktion med potenta CYP3A4-hämmare, inklusive itrakonazol, telitromycin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, HIV-proteashämmare, nefazodon • Interaktion med fusidinsyra • Interaktion med grapefruktjuice • Interaktion med diltiazem • Interaktion med verapamil • Interaktion med amlodipin 	Inga

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion med fibrater • Interaktion med niacin • Interaktion med danazol • Interaktion med amiodaron <p><u>Viktiga eventuella risker</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) • Inflammation i gallblåsan/gallstenar (kolecystit/kolelitis) • Interstitiell lungsjukdom • Allergiska reaktioner mot simvastatin (överkänslighetsyndrom relaterat till simvastatin) • Diabetes (nydebuterad diabetes/nedsatt glukosmetabolism) • Cancer (malignitet) • Slaganfall på grund av blödning i hjärnan (hemorragisk stroke) • Interaktion med kolkicin <p><u>Viktig återstående information</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Användning under graviditet och amning (exponering under graviditet och amning) • Användning hos barn: begränsad erfarenhet av kliniska studier på barn i åldern 10–17 år. Ingen erfarenhet av kliniska studier på barn under 10 år. 	
2.0	24.3.2015	<p>Cancer (malignitet) avlägsnades som viktig eventuell risk</p> <p>Interaktion flyttades under kända/eventuella interaktioner med andra läkemedel, mat och andra substanser i huvuddelen av riskhanteringsplanen.</p>	<p>baserat på resultaten av slutförd studie (IMPROVE-IT)</p> <p>Mallförändring</p>

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2.1	1.10.2015		Version 2.1 är en administrativ uppdatering och inkluderar den tidigare identifierade (version 1.1) viktiga kända risken för läkemedelsinteraktion med ciklosporin och läkemedelsinteraktion med warfarin, en annan kumarinantikoagulant eller fluindion i lämpliga avsnitt i dokumentet.
2.2	29.2.2016		Version 2.2 är en administrativ uppdatering gällande indikationen för användning.

Huvudpunkter

- Detta läkemedel används för att sänka kolesterolnivåerna i blodet hos patienter med förhöjda kolesterolnivåer eller fettnivåer i blodet. Det kan också användas för att minska risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlssjukdom och tidigare akut koronarsyndrom.
- Muskelskada är en känd risk relaterad till användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin. Patienter ska vara uppmärksamma på symtom på muskelskada, -ömhet, och -svaghet av okänd orsak och omedelbart uppsöka läkare om sådana förekommer.
- Onormal leverfunktion är en känd risk relaterad till användning av kombinationen av ezetimib och simvastatin. Regelbundna blodprov för att kontrollera leverfunktion rekommenderas under behandling med kombinationen av ezetimib och simvastatin.
- Detta läkemedel ska inte användas hos patienter med aktiv leversjukdom eller vars leverfunktionstester ständigt och av oförklarlig orsak visar värden som är 3 gånger högre än den högsta gränsen för normalvärdet.
- Detta läkemedel ska inte användas av patienter som tidigare haft allergiska reaktioner mot ezetimib, statiner eller någon av de inaktiva substanserna i läkemedlet.
- Gallstenar, inflammation i gallblåsan, inflammation i bukspottkörteln, diabetes och hemorragisk stroke har förekommit hos patienter som använder kombinationen av ezetimib och simvastatin.
- Detta läkemedel ska inte användas av gravida eller ammande kvinnor eller av barn under 10 år.

