

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). [Ref. 5.4: 03QJDC]

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 en förkortad livslängd.

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi) 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.

Eventuella hälsorisker vid alla typer av hyperkolesterolemi inkluderar risk för hjärtattack, 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 dödsfall 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]

Ezetimib används 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 en 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

Ezetimib verkar genom att hämma upptaget av kolesterol och närbesläktade växtsteroler i tarmen. Ezetimib givet som enda läkemedel eller tillsammans med en statin är godkänt för behandling av familjär och icke-familjär hyperkolesterolemi. Det är också godkänt som tilläggsterapi till patienter med homozygot familjär sitosterolemi. 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.

I en studie på vuxna med hyperkolesterolemi utvärderades ezetimib i en 8-veckors studie som omfattade 769 patienter. Patienterna randomiserades till att få antingen ezetimib eller placebo (en tablett utan verksamt ämne) som komplement till deras pågående statinbehandling. LDL-kolesterol minskade med 25 % hos patienter som fick ezetimib jämfört med 4 % hos patienter som fick placebo. I två andra 12-veckors studier som omfattade 1 719 vuxna patienter med primär hyperkolesterolemi sänkte ezetimib LDL-kolesterol med 19 % jämfört med placebo. Hos vuxna med homozygot familjär hyperkolesterolemi utvärderades ezetimib i en 12-veckors studie vilken omfattade 50 patienter som fick antingen atorvastatin eller simvastatin (40 mg) med eller utan samtidig LDL-afäres. Patienterna randomiserades till att få antingen ezetimib eller placebo som komplement till deras pågående statinbehandling. Ezetimib givet tillsammans med atorvastatin (40 eller 80 mg) eller simvastatin (40 eller 80 mg) sänkte signifikant LDL-kolesterolnivån jämfört med att öka dosen av simvastatin eller atorvastatin givna som enda läkemedel från 40 mg till 80 mg. I en 8-veckors studie där 37 patienter med homozygot sitosterolemi randomiserades till att få antingen ezetimib eller placebo, sänkte ezetimib de två viktigaste växtsterolerna, sitosterol och kampesterol, med 21 % respektive 24 %. I en studie på vuxna med homozygot sitosterolemi utvärderades ezetimib i en 8-veckors studie som omfattade 37 patienter. Patienterna randomiserades till att få ezetimib 10 mg (n = 30) eller placebo (n = 7). Ezetimib sänkte nivåerna av de två viktigaste växtsterolerna, sitosterol och kampesterol, med 21 % respektive 24 %. Effekterna av sitosterolsänkningen på sjuklighet (morbidity) och dödlighet (mortality) i den här populationen är okänd.

Studier på barn

Ezetimib studerades på 138 barn, i åldern 6 till 10 år, med heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller icke-familjär hyperkolesterolemi. Vid vecka 12 sänkte ezetimib LDL-kolesterolnivån med 28 % jämfört med 1 % med placebo, och nivåerna av andra typer av kolesterol med 26 % jämfört

med 0 % med placebo. Liknande resultat sågs i en studie på 248 barn, i åldern 10 till 17 år, med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Det visade sig att sänkningen av kolesterol bibehölls även vid behandlingsvecka 53.

Säkerheten och effekten av ezetimib givet tillsammans med simvastatin i doser över 40 mg dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år. Säkerheten och effekten av ezetimib givet tillsammans med simvastatin har inte studerats hos barn och ungdomar under 10 år. Långtidseffekten av behandling med ezetimib hos patienter under 17 år för att minska morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats.

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 prövningsprotokollet 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 kranskärtsjukdom, 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*

Säkerheten och effekten av ezetimib har inte studerats hos:

- barn under 6 år
- barn under 10 år som fick ezetimib samtidigt med simvastatin
- barn i åldern 10 till 17 år som fick ezetimib samtidigt med simvastatin i doser över 40 mg dagligen
- långtidsstudier på barn
- gravida och ammande kvinnor.

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
<p>Muskelskada (rabdomyolys och myopati)</p>	<p>Muskelskada är en sällsynt men känd biverkning av statiner och andra lipidsänkande läkemedel. Muskelskadorna kan vara lindriga till svåra och variera från muskelsmärta, -ömhet, -svaghet och -inflammation till muskelnedbrytning (rabdomyolys).</p> <p>Allvarliga fall av muskelskada uppkom inte i kliniska studier när ezetimib gavs som enda läkemedel. Dock har sällsynta allvarliga fall av muskelskada (rapporterade hos färre än 1 av 1000 patienter) rapporterats när ezetimib använts samtidigt med statiner.</p> <p>Dessa fall var i allmänhet milda till måttliga i svårighetsgrad.</p> <p>Det är inte känt hur statiner och ezetimib orsakar muskelskada.</p> <p>Det är inte helt känt vilka patienter som löper en risk för utveckling av muskel skada vid användning av ezetimib. Dock kan muskelskada förekomma oftare hos patienter som</p> <ul style="list-style-type: none"> är äldre har smal kroppsbyggnad och är svaga har låga sköldkörtelhormonnivåer (hypotyreos) har sjukdomar som påverkar mer än ett system i kroppen använder flera läkemedel samtidigt nyligen har genomgått en operation använder rikligt med alkohol tar höga doser av statiner. 	<p>Om tecken och symtom på muskelskada förekommer, ska patienter genast rapportera om dessa.</p> <p>Kreatinkinas är ett enzym som frigörs när en muskel skadas. Patienter hos vilka muskelskadan har diagnostiserats kliniskt eller utifrån förhöjda kreatinkinasnivåer ska omedelbart avsluta behandlingen med statiner och ezetimib och kontakta läkare.</p>

Sammanfattning av viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<p>Onormal leverfunktion (onormal leverfunktion)</p>	<p>Effekter på levern (såsom förhöjda leverenzymmer eller onormala leverfunktionstester, leverinflammation och leversvikt) har observerats hos patienter som behandlats med ezetimib, men dessa händelser är mindre vanliga (rapporterats hos färre än 1 av 100 patienter).</p> <p>Allvarliga avvikelser i leverfunktion var mindre vanliga i kliniska studier med ezetimib.</p> <p>De flesta fallen av onormal leverfunktion var lindriga till måttliga till sin svårighetsgrad och försvann när användningen av läkemedlet avslutades.</p> <p>Mekanismen bakom en onormal leverfunktion som ses i samband med ezetimib är okänd</p> <p>Det är inte helt känt vilka patienter som löper risk för utveckling av avvikelser i leverfunktion vid användning av ezetimib. Dock löper patienter som i allmänhet har risk för onormal leverfunktion större risk för utveckling av onormal leverfunktion under användning av ezetimib. Oönskade förändringar i leverfunktion ses i allmänhet hos patienter som är äldre är män har ett stort midjemått använder rikligt med alkohol får behandling med vissa läkemedel (såsom smärtstillande medel, läkemedel mot kramper, läkemedel mot tuberkulos, växtbaserade läkemedel eller använder olagliga läkemedel)</p>	<p>Ezetimib ska inte användas hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.</p> <p>Ezetimib ska inte användas tillsammans med en statin hos patienter med en aktiv leversjukdom eller ständigt förhöjda leverenzymmer av okänd orsak.</p> <p>Det rekommenderas att leverfunktionstester utförs innan behandling med ezetimib påbörjas och vid behov under behandlingen.</p> <p>Patienter som får ezetimib tillsammans med en statin ska genomgå leverfunktionstester innan behandlingen påbörjas och regelbundet 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 ögonen.</p>

Sammanfattning av viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	<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 t läkemedel som helst och det är känt att sådana reaktioner förekommer vid användning av ezetimib.</p> <p>Allergiska reaktioner, såsom hudutslag, klåda, röda kliande hudutslag (nässelutslag), svårigheter att andas och/eller svälja, täppt näsa och svullnad i ansiktet, tungan, halsen, läpparna, ögonen och händerna och fötterna, kan i sällsynta fall förekomma vid användning av ezetimib.</p> <p>Allvarliga allergiska reaktioner var sällsynta (rapporterats hos färre än 1 av 1000 patienter) i kliniska studier. Dessa kan inkludera en reaktion i hela kroppen (anafylaxi) eller svullnad under huden (angioödem).</p> <p>De flesta fallen av allergiska reaktioner med ezetimib var lindriga till måttliga till sin svårighetsgrad och försvann när användningen av läkemedlet avslutades.</p>	<p>Ezetimib ska inte användas av patienter som är allergiska mot ezetimib eller någon av de inaktiva substanserna i preparatet.</p> <p>Patienter som utvecklar tecken och symtom på allergiska reaktioner ska omedelbart sluta ta läkemedlet och uppsöka läkare.</p>

Sammanfattning av viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Interaktion med läkemedel som ofta används hos organtransplanterade patienter för att förebygga avstötning av transplantatet (ciklosporin)	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.	Interaktioner kan förebyggas genom att undvika samtidig användning av ezetimib och ciklosporin. Biverkningar på grund av denna interaktion kan förebyggas genom att följa nivån av ciklosporin i blodet. Patienter ska tala om för läkare eller apotekspersonal om de tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Interaktion med läkemedel som används för att förebygga blodproppar (warfarin, fenprokumon, acenokumarol eller fluindion, antikoagulantia)	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.	Om warfarin, en annan kumarinantikoagulant, eller fluindion administreras samtidigt med ezetimib, ska INR eller protrombintiden uppföljas noggrant för att minska risken för blödning som förknippas med dessa läkemedel. Patienter ska tala om för läkare eller apotekspersonal om de tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.

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
<p>Inflammation i gallblåsan/gallstenar (kolecystit/kolelitiatis)</p>	<p>Det är inte säkert känt om användning av ezetimib kan orsaka gallstenar/inflammation i gallblåsan.</p> <p>Gallstenar (kolelitiatis) och inflammation i gallblåsan (kolecystit) var mindre vanliga biverkningar (rapporterats hos mindre än 1 av 100 patienter) i kliniska studier med ezetimib.</p> <p>Bildning av gallstenar eller inflammation i gallblåsan relaterad till användning av ezetimib anses bero på ökad utsöndring av kolesterol i gallan på grund av ezetimib. Det är dock inte exakt känt hur detta sker.</p> <p>Tecken och symtom på inflammation i gallblåsan och gallstenar är skarp, krampaktig, dov eller ständig smärta i övre delen av buken, lerrfärgad avföring, feber, illamående och kräkningar, guldfärgning av huden och ögonvitorna (gulsot).</p> <p>Det är inte helt känt vilka patienter som löper en risk för utveckling av gallstenar/inflammation i gallblåsan vid användning av ezetimib. Dock kan patienter som i allmänhet har risk för gallstenar/inflammation i gallblåsan ha större risk för utveckling av gallstenar/inflammation i gallblåsan under användning av ezetimib.</p> <p>Gallstenar/inflammation i gallblåsan ses i allmänhet hos patienter som</p> <ul style="list-style-type: none"> har gallstenar/sjukdom i gallblåsan i familjen är äldre är kvinnor är överviktiga eller feta nyligen har gått ner i vikt i snabb takt är fysiskt inaktiva har metabolt syndrom (högt blodsocker, högt blodtryck, höga triglyceridnivåer och stort midjemått). <p>De flesta fall av gallstenar/inflammation i gallblåsan som förekom i kliniska studier var måttliga eller svåra till sin svårighetsgrad.</p> <p>Samtidig användning av ezetimib och fibrater (en annan klass av lipidsänkande läkemedel) rekommenderas inte på grund av ökad risk för gallstenar/inflammation i gallblåsan.</p>
<p>Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)</p>	<p>Det är inte säkert känt om användning av ezetimib kan orsaka pankreatit eller inflammation i bukspottkörteln.</p> <p>Inga fall av pankreatit observerades i kliniska studier med ezetimib. Sällsynta fall av pankreatit har rapporterats efter att läkemedlet godkännts för försäljning.</p> <p>Det är okänt hur pankreatit är relaterad till användning av ezetimib. Det är inte heller helt känt vilka patienter som</p>

Sammanfattning av viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
	löper en risk för utveckling av pankreatit vid användning av ezetimib. Pankreatit ses i allmänhet hos patienter som är äldre har gallstenar använder rikligt med alkohol har höga halter av triglycerider i blodet (hypertriglyceridemi). Tecken och symtom på pankreatit är smärta i övre delen av buken som strålar ut i ryggen, svullnad och ömhet i buken, illamående och kräkningar, feber och hög puls.

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)	Ezetimib har inte undersökts hos gravida och ammande kvinnor. Ezetimib ska inte användas under graviditet och amning.
Användning hos barn (begränsad erfarenhet av kliniska studier på barn i åldern 10 till 17 år under än längre tid än 1 år och hos barn i åldern 6 till 10 år under en längre tid än 12 veckor. Ingen erfarenhet av kliniska studier på barn under 6 år)	Ezetimib har inte studerats på barn under 6 år och ska inte användas hos barn i denna åldersgrupp. Samtidig användning av ezetimib och simvastatin har inte studerats hos barn under 10 år. Ezetimib har inte studerats hos barn i åldern 10 till 17 år som samtidigt får en högre dos av simvastatin än standarddosen. Exponering av barn i åldern 6–17 år har endast skett i begränsad omfattning. Långtidseffekterna av ezetimibbehandling hos barn är inte kända.

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 bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

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/ Exponering	Status	Milstolpar /Tidtabell
----------	-----	------------------------	------------------------	--------	-----------------------

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Åtgärder	Mål	Frågor gällande effekt	Milstolpar/ Exponering	Status	Milstolpar /Tidtabell
<p>Klinisk studie</p> <p>P04103 IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)</p>	<p>En randomiserad, aktiv, dubbelblind kontrollstudie på patienter med stabilt akut koronarsyndrom med hög risk. Det primära målet var att utvärdera den kliniska fördelen med kombinationen av ezetimib och simvastatin jämfört med enbart simvastatin. Den kliniska fördelen definierades som minskad risk för förekomst av det sammansatta effektmåttet av 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</p>	<p>IMPROVE-IT utvärderade den ytterligare kliniska fördelen vid samtidig användning av ezetimib och simvastatin jämfört med simvastatin som enda läkemedel i fråga om minskad risk för förekomst av kardiovaskulär död</p>	<p>18 144 patienter randomiserades. Det primära effektmåttet 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.</p>	<p>Slutförd</p>	<p>Randomiseringen av den första patienten: Oktober 2005</p> <p>Studien slutförs september 2014</p> <p>Klinisk prövningsrapport: Mars 2015</p>

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Åtgärder	Mål	Frågor gällande effekt	Milstolpar/ Exponering	Status	Milstolpar /Tidtabell
	randomiseringen, och icke-fatalt slaganfall.				

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

Ingen av de studier som anges i tabellen ovan är ett villkor för godkännandet för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2.0	Den 31 december 2010		Tillägg av icke-kliniskt fynd i icke-glandulär buk/esofagus. Uppdatering av studie P05522 Indikation/målpopulation: Kranskärslsjukdom/ischemisk stroke
2.1	Den 31 december 2012		En studie på barn slutfördes, och resultaten har inkluderats i denna version av riskhanteringsplanen. Resultaten gällande säkerhet och effekt hos barn var jämförbara med resultaten hos vuxna. Information från den slutförda SEAS-uppföljningsstudien (simvastatin och ezetimib vid aortastenosis) lades till. Resultaten bekräftade inte en ökad risk för cancer eller död i cancer hos patienter som behandlats med ezetimib och simvastatin. Det reviderade datumet för slutförande av IMPROVE-IT-studien lades till.
3.0	Den 24 mars 2015	Cancer (malignitet) avlägsnades som en viktig eventuell risk.	▪ Uppdaterad utifrån resultaten av slutförd studie (IMPROVE-IT). Uppdatering av SEAS-uppföljningsstudien.
3.1	Den 1 oktober 2015		Version 3.1 är en administrativ uppdatering och inkluderar den tidigare identifierade (version 2.1) viktiga kända risken för läkemedelsinteraktion med ciklosporin och läkemedelsinteraktion med warfarin, en annan kumarinantikoagulant eller fluindion i lämpliga avsnitt i dokumentet.
3,2	Den 29 februari 2016		Version 3.2 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 statiner och ezetimib. Patienter ska vara uppmärksamma på tecken eller symtom på muskelskada och omedelbart uppsöka läkare om sådana förekommer.
- Onormal leverfunktion är en känd risk relaterad till användning av statiner och ezetimib. Innan behandling med ezetimib påbörjas, rekommenderas blodtester för att kontrollera leverfunktionen. Patienter ska vara uppmärksamma på tecken eller symtom på onormal leverfunktion och omedelbart uppsöka läkare om sådana förekommer.
- Detta läkemedel ska inte användas av patienter med måttlig eller svår leversvikt.
- Detta läkemedel ska inte användas av patienter som tidigare haft allergiska reaktioner mot ezetimib eller någon av de inaktiva substanserna i läkemedlet.
- Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av ciklosporin (en immunosuppressor som används vid organtransplantation) och ezetimib.
- Blödningstiden ska följas upp vid samtidig användning av antikoagulanter (såsom warfarin, kumarin och fluindion) och ezetimib.
- Gallstenar, inflammation i gallblåsan och inflammation i bukspottskörteln kan förekomma hos patienter som använder ezetimib. Patienter ska vara uppmärksamma på tecken eller symtom på gallstenar, inflammation i gallblåsan och inflammation i bukspottskörteln och omedelbart uppsöka läkare om sådana förekommer.
- Detta läkemedel ska inte användas av gravida och ammande kvinnor.