

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetimib/Simvastatin Krka 10 mg/10 mg tabletter
Ezetimib/Simvastatin Krka 10 mg/20 mg tabletter
Ezetimib/Simvastatin Krka 10 mg/40 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib og 10 mg simvastatin.
Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib og 20 mg simvastatin.
Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib og 40 mg simvastatin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

	10 mg/10 mg tabletter	10 mg/20 mg tabletter	10 mg/40 mg tabletter
laktose	56,05 mg	121,6 mg	252,7 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tablettene på 10 mg/10 mg er gulhvite, runde, lett bikonvekse tabletter med avskrådde kanter.
Tablettdiameter 6 mm.

Tablettene på 10 mg/20 mg er svakt rosa, ovale, bikonvekse tabletter. Tablett lengde 11 mm, bredde 5,5 mm.

Tablettene på 10 mg/40 mg er hvite til nesten hvite, bikonvekse, kapselformede tabletter.
Tablett dimensjoner 14 x 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Ezetimib/Simvastatin Krka er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1) hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (ACS), som fra tidligere er behandlet med et statin eller ikke.

Hyperkolesterolemi

Ezetimib/Simvastatin Krka er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig:

- pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene
- pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetimib/Simvastatin Krka er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (for eksempel low-density lipoprotein [LDL]-aferease).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ikke alle doseringer er mulig med de godkjente styrkene av Ezetimib/Simvastatin Krka.

Hyperkolesterolemi

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold, og bør fortsette med dette under behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka.

Administreres peroralt. Doseringsområdet for Ezetimib/Simvastatin Krka er fra 10/10 mg/dag til 10/80 mg/dag, gitt om kvelden. Vanlig dose er 10/20 mg/dag eller 10/40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. Dosering 10/80 mg anbefales kun til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner som ikke har oppnådd behandlingsmålet sitt ved lavere doser, og når fordelene oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.1). Pasientens LDL-kolesterolnivå, risikostatus for koronar hjertesykdom og respons på pågående kolesterolsenkende behandling bør vurderes før oppstart av behandlingen eller ved justering av dosen.

Doseringen av Ezetimib/Simvastatin Krka er individuell og bør baseres på den kjente effekten av de forskjellige styrkene av Ezetimib/Simvastatin Krka (se pkt. 5.1, tabell 2) og responsen på pågående kolesterolsenkende behandling. Eventuelle dosejusteringsintervaller bør ikke være mindre enn 4 uker. Ezetimib/Simvastatin Krka kan gis med eller uten mat. Tabletten bør ikke deles.

Pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS

I studien der man så på risikoreduksjon av kardiovaskulære hendelser (IMPROVE-IT), var startdosen 10/40 mg én gang daglig, om kvelden. Dosen på 10/80 mg anbefales bare når fordelene forventes å oppveie potensiell risiko.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Anbefalt startdose for pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi er Ezetimib/Simvastatin Krka 10/40 mg/dag gitt om kvelden. Dosen på 10/80 mg anbefales bare når fordelene forventes å oppveie potensiell risiko (se ovenfor og pkt. 4.3 og 4.4). Ezetimib/Simvastatin Krka kan gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) hos disse pasientene eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig.

Dosen med Ezetimib/Simvastatin Krka må ikke overstige 10/40 mg/dag hos pasienter som tar lomitapid sammen med Ezetimib/Simvastatin Krka (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Dosering sammen med andre legemidler

Ezetimib/Simvastatin Krka bør gis enten ≥ 2 timer før eller ≥ 4 timer etter administrering av legemidler som øker utskillelsen av gallesyre.

Hos pasienter som tar amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir sammen med Ezetimib/Simvastatin Krka, bør dosen av Ezetimib/Simvastatin Krka ikke overskride 10/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hos pasienter som tar lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre sammen med Ezetimib/Simvastatin Krka, bør dosen av Ezetimib/Simvastatin Krka ikke overskride 10/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Behandlingen må igangsettes under oppsyn av spesialist.

Ungdom ≥ 10 år (pubertetsstadium: gutter, Tanner-stadium II og høyere; jenter minst ett år etter menarke): Klinisk erfaring hos barn og ungdom (10-17 år) er begrenset. Anbefalt startdose er vanligvis 10/10 mg én gang daglig, om kvelden. Anbefalt doseringsområde er fra 10/10 mg til maksimum 10/40 mg/dag (se pkt. 4.4 og 5.2).

Barn < 10 år: Ezetimib/Simvastatin Krka er ikke anbefalt til barn under 10 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2). Erfaring hos barn før puberteten er begrenset.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 5 til 6). Behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child-Pugh-score 7 til 9) eller alvorlig (Child-Pugh-score > 9) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Hos pasienter med kronisk nyresykdom og estimert glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m², er anbefalt dose av Ezetimib/Simvastatin Krka 10/20 mg én gang daglig, om kvelden (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Høyere doser må implementeres med forsiktighet.

Administrasjonsmåte

Ezetimib/Simvastatin Krka er til peroral bruk. Ezetimib/Simvastatin Krka kan gis som en enkeltdose om kvelden.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser.
- Samtidig inntak av potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) (f.eks. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig bruk av gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig bruk av lomitapid og høyere doser enn 10/40 mg Ezetimib/Simvastatin Krka hos pasienter med HoFH (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myopati/rabdomyolyse

Etter markedsføring av ezetimib er tilfeller av myopati og rabdomyolyse rapportert. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse, tok et statin samtidig med ezetimib. Imidlertid er rabdomyolyse rapportert svært sjelden når ezetimib er administrert alene og når ezetimib er administrert i tillegg til andre legemidler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse.

Ezetimib/Simvastatin Krka inneholder simvastatin. Simvastatin kan, som andre HMG-CoA-reduktasehemmere, i enkelte tilfeller forårsake myopati i form av muskelsmerter, -ømheter eller -svakhet, med kreatinkinase (CK)-verdier over 10 ganger øvre normalgrense (ULN). Myopati kan enkelte ganger vise seg som rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri, og dødsfall er sett i svært sjeldne tilfeller. Risikoen for myopati øker med høye nivåer av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma (dvs. forhøyede plasmanivåer av simvastatin og

simvastatinsyre), som delvis kan skyldes interagerende legemidler som interfererer med simvastatinmetabolismen og/eller reaksjonsveier for transportører (se pkt. 4.5).

Risikoen for myopati/rabdomyolyse er, som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, doserelatert for simvastatin. I en database for kliniske studier med 41 413 pasienter behandlet med simvastatin, hvorav 24 747 (ca. 60 %) var med i studier med en median oppfølgingsperiode på minst 4 år, var forekomsten av myopati ca. 0,03 %, 0,08 % og 0,61 % ved henholdsvis 20, 40 og 80 mg daglig. I disse studiene ble pasientene nøye fulgt opp, og noen legemidler som kunne føre til interaksjoner ble ekskludert.

I en klinisk studie hvor pasienter med tidligere hjerteinfarkt ble behandlet med simvastatin 80 mg/dag (gjennomsnittlig oppfølgingsperiode 6,7 år), var forekomsten av myopati ca. 1,0 %, sammenlignet med 0,02 % hos pasienter behandlet med 20 mg/dag. Ca. halvparten av disse tilfellene av myopati forekom i løpet av det første behandlingsåret. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende behandlingsår var ca. 0,1 % (se pkt. 4.8 og 5.1).

Risikoen for myopati er større hos pasienter som bruker ezetimib/simvastatin 10/80 mg sammenlignet med andre statinbaserte behandlinger med lik LDL-kolesterolreducerende effekt. Ezetimib/simvastatin 10/80 mg bør derfor kun brukes av pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner som ikke har oppnådd behandlingsmålet med lavere doser, og når fordelene forventes å oppveie den potensielle risikoen. Pasienter som bruker ezetimib/simvastatin 10/80 mg og som må ta et legemiddel som fører til interaksjoner, bør ta en lavere dose ezetimib/simvastatin eller et alternativt statinbasert regime med mindre potensielle legemiddelinteraksjoner (se under, «Tiltak for å redusere risikoen for myopati forårsaket av interaksjon med legemidler», og pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

I IMPROVE-IT-studien («IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial») ble 18 144 pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n = 9067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9077). I løpet av en oppfølgingsperiode på median 6,0 år, var forekomsten av myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin. Myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN eller to påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og < 10 ganger ULN. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN med påvist nyreskade, ≥ 5 ganger ULN og < 10 ganger ULN i to påfølgende tilfeller med påvist nyreskade eller CK $\geq 10\,000$ IE/l uten påvist nyreskade (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie hvor over 9000 pasienter med kronisk nyresykdom ble randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/20 mg daglig (n = 4650) eller placebo (n = 4620) (median oppfølging i 4,9 år), var forekomsten av myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for placebo (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie der pasienter med en høy risiko for kardiovaskulær sykdom ble behandlet med 40 mg simvastatin daglig (median oppfølgingsperiode 3,9 år), var forekomsten av myopati ca. 0,05 % for ikke-kinesiske pasienter (n = 7367) sammenlignet med 0,24 % for kinesiske pasienter (n = 5468). Selv om den eneste asiatiske populasjonen som ble vurdert i studien var kinesisk, bør forsiktighet utvises når ezetimib/simvastatin blir forskrevet til asiatiske pasienter, og laveste nødvendige dose bør brukes.

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Ezetimib/Simvastatin Krka skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Redusert aktivitet av transportproteiner

Redusert aktivitet av hepatiske OATP-transportproteiner kan gi høyere systemisk eksponering av simvastatinsyre og øke risikoen for myopati og rabdomyolyse. Redusert transportaktivitet kan oppstå som følge av interagerende legemidler med hemmende effekt (f.eks. ciklosporin) eller hos pasienter med genotype SLCO1B1 c.521T>C.

Pasienter som er bærere av genallelet SLCO1B1 (c.521T>C), som koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har en høyere systemisk eksponering av simvastatinsyre og økt risiko for myopati. Risikoen for simvastatinrelatert myopati ved behandling med høydose (80 mg) er vanligvis rundt 1 %, uten gentesting. Basert på resultatene fra SEARCH-studien, har bærere av homozygot allel C (også kalt CC) som blir behandlet med 80 mg en risiko på 15 % for å få myopati innen ett år, mens risikoen for bærere av heterozygot allel C (CT) er 1,5 %. Tilsvarende er risikoen 0,3 % for pasienter med den vanligste genotypen (TT) (se pkt. 5.2). Dersom det er mulig, bør gentesting for å avklare tilstedeværelsen av C-allelet vurderes som en del av nytte/risiko-vurderingen før forskrivning av 80 mg simvastatin til enkeltpasienter. Høye doser bør unngås hos de som er bærere av genotype CC. Fravær av dette genet ved gentesting kan imidlertid ikke utelukke at myopati kan forekomme.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles rett etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til CK-økning, da dette kan vanskeliggjøre tolkningen av resultatene. Hvis CK er signifikant forhøyet ved baseline (> 5 ganger ULN), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene.

Før behandling

Alle pasienter som starter behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka, eller som får økt dosen av Ezetimib/Simvastatin Krka, bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om eventuell uforklarlig muskelsmerte, -ømhethet eller -svakhet.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponert for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå ved baseline, bør CK måles før behandlingen starter i følgende tilfeller:

- Eldre (≥ 65 år)
- Kvinner
- Nedsatt nyrefunksjon
- Ukontrollert hypotyreose
- Dersom pasienten selv eller noen i vedkommendes familie har eller har hatt arvelige muskelsykdommer
- Dersom pasienten tidligere har opplevd muskeltoksisitet med et statin eller et fibrat
- Alkoholmisbruk.

I slike tilfeller må risikoen ved behandlingen veies opp mot mulige fordeler, og klinisk overvåking anbefales. Dersom pasienten tidligere har opplevd muskelsykdom under behandling med et fibrat eller et statin, må behandling med preparater som inneholder et statin (slik som Ezetimib/Simvastatin Krka) bare initieres med forsiktighet. Ved signifikant forhøyet CK ved baseline ($> 5 \times$ ULN), bør behandlingen ikke startes.

Under behandling

CK-nivåene skal måles dersom muskelsmerter, -svakhet eller -kramper oppstår under behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka. Behandlingen skal avbrytes dersom nivåene er signifikant forhøyet ($> 5 \times$ ULN) og ikke er målt rett etter fysisk aktivitet. Ved alvorlige muskelsymptomer som fører til daglig ubehag selv om CK-nivåene er $< 5 \times$ ULN, kan det vurderes å avbryte behandlingen. Ved mistanke om myopati av annen årsak, skal behandlingen avbrytes.

Det har vært svært sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase som vedvarer til tross for seponering av behandlingen med statin (se pkt. 4.8).

Gjenoppstart med Ezetimib/Simvastatin Krka eller ny behandling med et annet statinholdig preparat med laveste dose og tett oppfølging kan overveies dersom symptomene går tilbake og CK-nivåene blir normale igjen.

Høyere forekomst av myopati har blitt observert hos pasienter titrert opp til dose på 80 mg (se pkt. 5.1). Periodiske CK-målinger er anbefalt, da de kan være nyttige for å identifisere subkliniske tilfeller av myopati. Likevel er det ingen sikkerhet for at slik overvåking forhindrer myopati.

Behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka skal avbrytes midlertidig noen få dager før elektive kirurgiske inngrep og hvis alvorlige medisinske eller kirurgiske tilstander oppstår.

Tiltak for å redusere risikoen for myopati forårsaket av interaksjon med legemidler (se også pkt. 4.5)
Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker signifikant ved samtidig bruk av Ezetimib/Simvastatin Krka og potente hemmere av CYP3A4 (som itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, legemidler som inneholder kobicistat), ciklosporin, danazol og gemfibrozil. Bruk av disse legemidlene er kontraindisert (se pkt. 4.3).

På grunn av simvastatinkomponenten i Ezetimib/Simvastatin Krka, øker risikoen for myopati og rabdomyolyse også ved samtidig bruk av andre fibrater, lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre eller ved samtidig bruk av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem ved noen doser av Ezetimib/Simvastatin Krka (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati inkludert rabdomyolyse kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og Ezetimib/Simvastatin Krka (se pkt. 4.5). Hos pasienter med HoFH kan risikoen øke ved samtidig bruk av lomitapid og Ezetimib/Simvastatin Krka (se pkt. 4.5).

Bruk av Ezetimib/Simvastatin Krka sammen med CYP3A4-hemmerne itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Ezetimib/Simvastatin Krka må seponeres mens behandlingen med disse legemidlene pågår dersom behandling med potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) ikke kan unngås. Dessuten må forsiktighet utvises når Ezetimib/Simvastatin Krka kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig inntak av grapefruktjuice og Ezetimib/Simvastatin Krka bør unngås.

Ezetimib/Simvastatin Krka må ikke brukes samtidig med systemiske formuleringer med fusidinsyre eller innen 7 dager etter avsluttet behandling med fusidinsyre. Hos pasienter hvor bruk av systemisk fusidinsyre anses som viktig, må behandling med statin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt denne kombinasjonen (se pkt. 4.5). Pasienten må informeres om å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, -smerte eller -ømhhet.

Behandling med statin kan startes opp igjen 7 dager etter siste dose med fusidinsyre.

Ved spesielle omstendigheter hvor forlenget bruk av systemisk fusidinsyre er nødvendig, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, må behovet for samtidig bruk av Ezetimib/Simvastatin Krka og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle under tett medisinsk oppfølging.

Kombinasjon av Ezetimib/Simvastatin Krka i høyere doser enn 10/20 mg daglig sammen med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre bør unngås dersom det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati (se pkt. 4.2 og 4.5).

Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med bruk av HMG-CoA-reduktasehemmere samtidig med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre), som begge kan forårsake myopati når de gis alene.

I en klinisk studie (median oppfølgingsperiode 3,9 år) som inkluderte pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom og med godt kontrollert nivå av LDL-kolesterol som fikk 40 mg simvastatin daglig med eller uten 10 mg ezetimib, var det ingen økt fordel på kardiovaskulære resultaterdersom man la til lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) med niacin (nikotinsyre). Leger som overveier kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre)

eller legemidler som inneholder niacin bør derfor nøye overveie fordeler og risiko, og bør nøye monitorere pasientene for eventuelle tegn på muskelsmerter, -ømheter eller -svakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen av legemidlene økes.

I denne studien var i tillegg forekomsten av myopati ca. 0,24 % for kinesiske pasienter som fikk simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg, sammenlignet med 1,24 % for kinesiske pasienter som fikk simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg behandlet samtidig med nikotinsyre/laropirant 2000 mg/40 mg-tabletter med modifisert frisetting. Selv om den eneste asiatiske populasjonen som ble vurdert i studien var kinesisk, er samtidig administrering av Ezetimib/Simvastatin Krka med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) med nikotinsyre ikke anbefalt til asiatiske pasienter fordi forekomst av myopati er høyere hos kinesiske enn hos ikke-kinesiske pasienter.

Acipimoks er strukturelt beslektet med niacin. Selv om acipimoks ikke ble undersøkt, kan risikoen for muskelrelaterte toksiske effekter være tilsvarende som for niacin.

Kombinasjon av Ezetimib/Simvastatin Krka ved høyere doser enn 10/20 mg daglig sammen med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem bør unngås. Kombinasjon av Ezetimib/Simvastatin Krka ved høyere doser enn 10/40 mg daglig sammen med lomitapid må unngås hos pasienter med HoFH (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Pasienter som tar andre legemidler som har en moderat hemmende effekt på CYP3A4 ved terapeutisk dose samtidig med Ezetimib/Simvastatin Krka, kan ha en økt risiko for myopati, spesielt ved høye doser av Ezetimib/Simvastatin Krka. Når Ezetimib/Simvastatin Krka brukes samtidig med en moderat hemmer av CYP3A4 (legemidler som øker AUC ca. 2-5 ganger), kan justering av dosen være nødvendig. For noen moderate CYP3A4-hemmere, f.eks. diltiazem, anbefales en maksimumsdose på 10/20 mg Ezetimib/Simvastatin Krka (se pkt. 4.2).

Simvastatin er et substrat for efflukstransportøren brystkreftresistensprotein (BCRP). Samtidig bruk av legemidler som er hemmere av BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir) kan medføre økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og økt risiko for myopati. Avhengig av forskrevet dose, skal dosejustering av simvastatin derfor vurderes. Samtidig bruk av elbasvir og grazoprevir med simvastatin er ikke undersøkt, men dosen med Ezetimib/Simvastatin Krka må ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som får samtidig behandling med legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5).

Sikkerhet og effekt av Ezetimib/Simvastatin Krka gitt sammen med fibrater er ikke undersøkt. Det er en økt risiko for myopati når simvastatin gis samtidig med fibrater (spesielt gemfibrozil). Derfor er samtidig bruk av Ezetimib/Simvastatin Krka og gemfibrozil kontraindisert (se pkt. 4.3), og samtidig bruk av andre fibrater er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Daptomycin

Tilfeller av myopati og/eller rabdomyolyse er rapportert med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) når de ble gitt samtidig med daptomycin. Forsiktighet bør utvises når HMG-CoA-reduktasehemmere forskrives sammen med daptomycin, da begge legemidler kan forårsake myopati og/eller rabdomyolyse når de gis alene. Det bør vurderes å seponere ezetimib/simvastatin midlertidig hos pasienter som får daptomycin hvis ikke nytten av samtidig administrering oppveier risikoen. Se preparatomtalen for daptomycin for mer informasjon om denne potensielle interaksjonen med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og for ytterligere råd om monitorering (se pkt. 4.5).

Leverenzymmer

I kontrollerte studier hvor pasienter har fått ezetimib sammen med simvastatin, er det sett vedvarende økning i serumtransaminaser ($\geq 3 \times$ ULN) (se pkt. 4.8).

I IMPROVE-IT-studien ble 18 144 pasienter med koronar hjertesykdom og som tidligere har hatt ACS, randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg daglig (n = 9067) eller simvastatin 40 mg

daglig (n = 9077). I løpet av en oppfølgingsperiode på median 6,0 år, var forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.8).

I en kontrollert klinisk studie hvor over 9000 pasienter med kronisk nyresykdom ble randomisert til å få ezetimib/simvastatin 10/20 mg daglig (n = 4650) eller placebo (n = 4620) (median oppfølgingsperiode i 4,9 år), var forekomsten av påfølgende forhøyede verdier av transaminaser ($> 3 \times \text{ULN}$) 0,7 % for ezetimib/simvastatin og 0,6 % for placebo (se pkt. 4.8).

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver før behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka starter og deretter når det er klinisk indisert. Pasienter som titreres opp til dosen på 10/80 mg, bør få utført en ekstra test før titrering, 3 måneder etter titrering til 10/80 mg-dosen og deretter periodisk (f.eks. hvert halvår) det første behandlingsåret. Spesiell oppmerksomhet må utvises hos pasienter som utvikler økning i serumtransaminasenivå. Hos disse pasientene bør målingene gjentas umiddelbart og deretter utføres oftere. Legemidlet bør seponeres dersom transaminasenivåene fortsetter å øke, spesielt dersom de øker til $3 \times \text{ULN}$ og vedvarer. Legg merke til at ALAT kan strømme ut fra muskler, og derfor kan økende ALAT med CK indikere myopati (se ovenfor, «Myopati/rabdomyolyse»).

Etter markedsføring er det rapportert om sjeldne tilfeller av fatal og ikke-fatal leversvikt hos pasienter som bruker statiner, inkludert simvastatin. Oppstår det alvorlig leverskade med kliniske symptomer og/eller hyperbilirubinemi eller gulsott under behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka, avbrytes behandlingen omgående. Hvis en alternativ etiologi ikke er funnet, ikke fortsett med Ezetimib/Simvastatin Krka.

Ezetimib/Simvastatin Krka må brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Ezetimib/Simvastatin Krka anbefales derfor ikke til disse pasientene (se pkt. 5.2).

Diabetes mellitus

Det er funnet indikasjoner på at statiner som klasse øker blodsukkeret, og at noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes kan utvikle behandlingskrevende hyperglykemi. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko som statiner gir, og dette bør derfor ikke være grunnlag for å stanse behandlingen. Pasienter i risikozonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Pediatrisk populasjon

I en kontrollert klinisk studie hos unge gutter (Tanner-stadium II eller høyere) og hos jenter minst ett år etter menarke i alderen 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ble effekt og sikkerhet av ezetimib gitt sammen med simvastatin undersøkt.

I denne begrensede kontrollerte studien var det ingen påvist effekt på vekst eller pubertetsutvikling hos unge gutter eller jenter, eller effekt på lengden av menstruasjonssyklusen hos jenter. Effekt av ezetimib på vekst og pubertetsutvikling ved behandlingstid > 33 uker er imidlertid ikke undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med doser av simvastatin høyere enn 40 mg daglig har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år.

Ezetimib har ikke blitt undersøkt hos pasienter under 10 år eller hos jenter før menarke (se pkt. 4.2 og 4.8).

Langtidseffekten av behandling med ezetimib på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter under 17 år.

Fibrater

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke fastslått (se over og pkt. 4.3 og 4.5).

Antikoagulantia

I tilfeller der Ezetimib/Simvastatin Krka gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion, bør INR (International Normalised Ratio) monitoreres hvis det er hensiktsmessig (se pkt. 4.5).

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med noen statiner, inkludert simvastatin, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan være dyspné, ikke-produktiv hoste og forringelse av generell helse (fatigue, vekttap og feber). Hvis det er mistanke om interstitiell lungesykdom, bør behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka avsluttes.

Hjelpestoffer

Ezetimib/Simvastatin Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Flere mekanismer kan bidra til potensielle interaksjoner med HMG-CoA-reduktasehemmere. Legemidler eller urtepreparater som hemmer visse enzymer (f. eks. CYP3A4) og/eller reaksjonsveier for transportører (f. eks. OATP1B) kan øke plasmakonsentrasjonene av simvastatin og simvastatinsyre, og kan føre til økt risiko for myopati/rabdomyolyse.

Sjekk preparatomtalen for alle samtidig brukte legemidler for ytterligere informasjon om potensielle interaksjoner med simvastatin og/eller potensialet for enzym- eller transportørforandringer og mulige tilpasninger av dose og behandlingsregime.

Farmakodynamiske interaksjoner

Interaksjoner med lipidsenkende legemidler som kan forårsake myopati når de gis alene

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, øker når simvastatin gis samtidig med fibrater. I tillegg er det en farmakokinetisk interaksjon mellom simvastatin og gemfibrozil som fører til økt plasmanivå av simvastatin (se nedenfor, «Farmakokinetiske interaksjoner», og pkt. 4.3 og 4.4). Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (se pkt. 4.4).

Fibrater kan øke utskillelsen av kolesterol i gallen, og dette kan føre til kolelitiase. I en preklinisk studie i hunder økte ezetimib gallens kolesterolverdi i galleblæren (se pkt. 5.3). Selv om det ikke er kjent om dette prekliniske funnet er relevant for mennesker, anbefales ikke samtidig bruk av Ezetimib/Simvastatin Krka og fibrater (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Forskrivningsanbefalinger for interagerende legemidler er oppsummert i tabellen under (ytterligere detaljer finnes i teksten, se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Legemiddelinteraksjoner assosiert med økt risiko for myopati/rabdomyolyse

Interagerende legemidler	Forskrivningsanbefalinger
--------------------------	---------------------------

Potente CYP3A4-hemmere f.eks.: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danasol Gemfibrozil	Kontraindisert med Ezetimib/Simvastatin Krka
Andre fibrater Fusidinsyre	Ikke anbefalt med Ezetimib/Simvastatin Krka
Niacin (nikotinsyre) (≥ 1 g/dag)	Ikke anbefalt med Ezetimib/Simvastatin Krka for asiatiske pasienter
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Niacin (nikotinsyre) (≥ 1 g/dag)	Ikke overskrid 10/20 mg Ezetimib/Simvastatin Krka daglig
Elbasvir Grazoprevir	
Lomitapid	Ikke overskrid 10/40 mg Ezetimib/Simvastatin Krka daglig ved HoFH
Daptomycin	Det bør vurderes å seponere ezetimib/simvastatin midlertidig hos pasienter som får daptomycin hvis ikke nytten av samtidig administrering oppveier risikoen (se pkt. 4.4)
Tikagrelor	Høyere doser enn 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin Krka daglig er ikke anbefalt
Grapefruktjuice	Unngå grapefruktjuice sammen med Ezetimib/Simvastatin Krka

Andre legemidlers effekt på ezetimib/simvastatin

Ezetimib/simvastatin

Niacin: I en studie med 15 friske voksne forårsaket samtidig bruk av ezetimib/simvastatin (10/20 mg daglig i 7 dager) en liten økning i gjennomsnittlig AUC av niacin (22 %) og nikotinureasyre (19 %) administrert som Niaspan-tablett med forlenget frisetting (1000 mg i 2 dager og 2000 mg i 5 dager etter en fettfattig frokost). I den samme studien økte gjennomsnittlig AUC av ezetimib (9 %), total ezetimib (26 %), simvastatin (20 %) og simvastatinsyre (35 %) ved samtidig bruk av Niaspan (se pkt. 4.2 og 4.4).

Legemiddelinteraksjonsstudier med høyere doser av simvastatin har ikke blitt undersøkt.

Ezetimib

Antacida: Samtidig administrering av antacida reduserte absorpsjonshastigheten av ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

Kolestyramin: Samtidig administrering av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med omtrent 55 %. Denne interaksjonen kan føre til at den økte reduksjonen av LDL-kolesterol på grunn av tillegg av Ezetimib/Simvastatin Krka til kolestyramin kan bli mindre (se pkt. 4.2).

Ciklosporin: I en studie med åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkeltdose på 10 mg ezetimib til en 3,4 ganger (fra 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe fra en annen studie (n = 17) som tok ezetimib alene. I en annen studie ble det sett en 12 ganger høyere eksponering for total ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk flere legemidler, inklusive ciklosporin, sammenlignet med samtidige kontrolldeltagere som fikk ezetimib alene. I en overkrysningsstudie over to perioder fikk 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % av AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Samtidig bruk av Ezetimib/Simvastatin Krka og ciklosporin er kontraindisert (se pkt. 4.3)

Fibrater: Samtidig administrering av fenofibrat eller gemfibrozil økte totalkonsentrasjonen av ezetimib henholdsvis omtrent 1,5 og 1,7 ganger. Selv om disse økningene ikke er vurdert som klinisk signifikante, er samtidig bruk av Ezetimib/Simvastatin Krka og gemfibrozil kontraindisert, og bruk sammen med andre fibrater er ikke anbefalt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Simvastatin

Simvastatin er et substrat for cytokrom P450 3A4. Potente hemmere av cytokrom P450 3A4 øker risikoen for myopati og rabdomyolyse ved å øke konsentrasjonen av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma ved behandling med simvastatin. Slike hemmere inkluderer itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat. Samtidig behandling med itrakonazol førte til mer enn 10 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre (den aktive betahydroksysyre-metabolitten). Telitromycin førte til en 11 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre.

Kombinasjon med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, legemidler som inneholder kobicistat, gemfibrozil, ciklosporin og danazol er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ezetimib/Simvastatin Krka skal seponeres (og bruk av et alternativt statin vurderes) så lenge behandlingen varer dersom behandling med potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) ikke kan unngås. Forsiktighet utvises når Ezetimib/Simvastatin Krka kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tikagrelor: Samtidig administrering av tikagrelor og simvastatin økte C_{max} og AUC for simvastatin med henholdsvis 81 % og 56 %, og det økte C_{max} og AUC for simvastatinsyre med henholdsvis 64 % og 52 %, med noen individuelle økninger på 2-3 ganger. Samtidig administrering av tikagrelor og simvastatin i doser høyere enn 40 mg daglig kan forårsake bivirkninger av simvastatin, og bør veies mot potensiell nytte. Simvastatin hadde ikke effekt på plasmanivåene til tikagrelor. Samtidig bruk av tikagrelor og simvastatin eller lovastatin i doser høyere enn 40 mg daglig er ikke anbefalt.

Flukonazol: Sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved samtidig bruk av simvastatin og flukonazol (se pkt. 4.4).

Ciklosporin: Risikoen for myopati/rabdomyolyse øker ved samtidig administrering av ciklosporin og Ezetimib/Simvastatin Krka. Samtidig bruk av ciklosporin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4). Mekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men ciklosporin er vist å øke AUC for HMG-CoA-reduktasehemmere. Hemming av CYP3A4 og/eller OATP1B1 er sannsynligvis delvis årsak til økt AUC for simvastatinsyre.

Danazol: Risiko for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av danazol og Ezetimib/Simvastatin Krka. Samtidig bruk av danazol er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil øker AUC for simvastatinsyre 1,9 ganger, antakelig ved atomdannelsen via glukuronidering og/eller OATP1B1 hemmes (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig bruk av gemfibrozil er kontraindisert.

Fusidinsyre: Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig bruk av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge) er ennå ikke kjent. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt denne kombinasjonen. Bruk av denne kombinasjonen kan forårsake økte plasmakonsentrasjoner av begge legemidlene.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, må behandling med simvastatin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre (se også pkt. 4.4).

Amiodaron: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved bruk av amiodaron sammen med simvastatin (se pkt. 4.4). I en klinisk studie ble myopati rapportert hos 6 % av pasientene som fikk simvastatin 80 mg og amiodaron. Dosen av Ezetimib/Simvastatin Krka bør derfor ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amiodaron.

Kalsiumkanalblokkere

Verapamil: Risiko for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av verapamil og simvastatin 40 mg eller 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med verapamil til en 2,3 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør dosen av Ezetimib/Simvastatin Krka ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med verapamil.

Diltiazem: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av diltiazem og simvastatin 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med diltiazem og simvastatin til en 2,7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør dosen med Ezetimib/Simvastatin Krka ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med diltiazem

Amlodipin: Pasienter som behandles samtidig med amlodipin og simvastatin har en økt risiko for myopati. I en farmakokinetisk studie førte samtidig bruk av amlodipin til en 1,6 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Dosen av Ezetimib/Simvastatin Krka bør derfor ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amlodipin

Lomitapid: Risiko for myopati og rabdomyolyse kan være økt ved samtidig bruk av lomitapid og simvastatin (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosen med Ezetimib/Simvastatin Krka må derfor ikke overskride 10/40 mg daglig hos pasienter med HoFH som får samtidig behandling med lomitapid.

Moderate hemmere av CYP3A4: Pasienter som tar andre legemidler som har en moderat hemmende effekt på CYP3A4 samtidig med Ezetimib/Simvastatin Krka kan ha en økt risiko for myopati, spesielt ved høye doser av Ezetimib/Simvastatin Krka (se pkt. 4.4).

Hemmere av transportprotein OATP1B1: Simvastatinsyre er et substrat for transportproteinet OATP1B1. Samtidig administrering av legemidler som hemmer transportproteinet OATP1B1 kan medføre økt plasmakonsentrasjon av simvastatinsyre og økt risiko for myopati (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Hemmere av brystkreftresistensprotein (BCRP): Samtidig bruk av legemidler som hemmer BCRP, inkludert legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir, kan medføre økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og økt risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4.).

Grapefruktjuice: Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4. Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice (mer enn 1 liter daglig) og simvastatin, førte til en 7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden førte også til en 1,9 ganger økning. Inntak av grapefruktjuice under behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka bør derfor unngås.

Kolkisin: Ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin er myopati og rabdomyolyse rapportert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tett klinisk overvåking av slike pasienter som bruker denne kombinasjonen er anbefalt.

Rifampicin: Da rifampicin er en potent CYP3A4-induktor, kan pasienter som gjennomgår langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. behandling av tuberkulose) oppleve redusert effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie med friske frivillige, var området under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) redusert med 93 % for simvastatinsyre ved samtidig administrering av rifampicin.

Niacin: Tilfeller av myopati/rabdomyolyse er rapportert når simvastatin ble administrert samtidig med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) niacin (se pkt. 4.4).

Daptomycin: Risikoen for myopati og/eller rabdomyolyse kan øke ved samtidig administrering av HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.4).

Effekt av Ezetimib/Simvastatin Krka på farmakokinetikken av andre legemidler

Ezetimib:

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzym. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller av N-acetyltransferase.

Antikoagulantia: I en studie med tolv friske voksne menn var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrering av ezetimib (10 mg én gang daglig). Etter markedsføring er det likevel rapportert om økt INR (International Normalised Ratio) hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetimib/Simvastatin Krka gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion, bør INR monitoreres hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

Simvastatin:

Simvastatin har ingen hemmende effekt på cytokrom P450 3A4. Det forventes derfor ikke at simvastatin påvirker plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via cytokrom P450 3A4.

Perorale antikoagulantia: I to kliniske studier, én med friske frivillige og den andre med pasienter med hyperkolesterolemi, førte simvastatin 20-40 mg daglig til en moderat forsterket effekt av kumarinantikoagulantia. Protrombintiden, angitt som INR (International Normalized Ratio), økte fra et utgangspunkt på 1,7 til 1,8 i studien med friske frivillige, og fra 2,6 til 3,4 i studien med pasienter. Svært sjeldne tilfeller av økning i INR er rapportert. Hos pasienter som tar kumarinantikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før behandlingen med Ezetimib/Simvastatin Krka startes, og ofte nok i løpet av den tidlige behandlingsfasen til å sikre at protrombintiden ikke endres signifikant. Når en

stabil protrombintid er dokumentert, kan protrombintiden måles ved de intervallene som vanligvis anbefales for pasienter som behandles med kumarinantikoagulantia. Dersom dosen av Ezetimib/Simvastatin Krka endres eller seponeres, må samme prosedyre gjentas. Behandling med simvastatin er ikke knyttet til blødninger eller endring i protrombintiden hos pasienter som ikke tar antikoagulantia.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi.

Ezetimib/simvastatin

Ezetimib/Simvastatin Krka er kontraindisert under graviditet. Ingen kliniske data er tilgjengelig når det gjelder bruk av ezetimib/simvastatin under graviditet. Dyrestudier med kombinasjonsbehandling har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Simvastatin

Sikkerheten ved bruk av simvastatin hos gravide er ikke fastslått. Det har ikke vært utført kliniske studier med simvastatin hos gravide kvinner. Det er rapportert sjeldne tilfeller av medfødte misdannelser etter intrauterin eksponering med HMG-CoA-reduktasehemmere. I en analyse av omtrent 200 graviditeter som ble fulgt prospektivt etter eksponering for simvastatin eller en annen nært beslektet HMG-CoA-reduktasehemmer i første trimester, var imidlertid forekomsten av medfødte misdannelser sammenlignbar med det man ser i normalbefolkningen. Antallet graviditeter var statistisk tilstrekkelig til å ekskludere en 2,5 ganger eller større økning i medfødte misdannelser sammenlignet med normal forekomst.

Selv om det ikke er vist at forekomst av medfødte misdannelser hos barn av pasienter som tar simvastatin eller en annen nært beslektet HMG-CoA-reduktasehemmer avviker fra det man ser i normalbefolkningen, kan morens behandling med simvastatin redusere fosterets nivå av mevalonat, som er en prekursor i biosyntesen av kolesterol. Ezetimib/Simvastatin Krka må derfor ikke brukes av kvinner som er gravide, forsøker å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med Ezetimib/Simvastatin Krka må opphøre så lenge svangerskapet varer eller til det er bekreftet at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Ezetimib

Ingen kliniske data er tilgjengelig når det gjelder bruk av ezetimib under graviditet.

Amming

Ezetimib/Simvastatin Krka er kontraindisert ved amming. Studier i rotter har vist at ezetimib utskilles i melk. Det er ikke kjent om virkestoffene ezetimib/simvastatin utskilles i morsmelk hos mennesker (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ezetimib

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data vedrørende effekt av ezetimib på human fertilitet. Ezetimib hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

Simvastatin

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data vedrørende effekt av simvastatin på human fertilitet. Simvastatin hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner, må man imidlertid være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert.

4.8 Bivirkninger

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten ved bruk av ezetimib/simvastatin (eller samtidig bruk av ezetimib og simvastatin tilsvarende ezetimib/simvastatin) har blitt evaluert hos ca. 12 000 pasienter i kliniske studier. Følgende bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin (N = 2404) og med høyere forekomst enn placebo (N = 1340), i kliniske studier med ezetimib eller simvastatin hos pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin (n = 9595) og med større insidens enn statiner gitt alene (n = 8883), og/eller rapportert fra bruk av ezetimib/simvastatin, ezetimib eller simvastatin etter markedsføring. Bivirkningene er presentert i tabell 1 etter organklasser og frekvens.

Bivirkningstabell

Tabell 1
Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	trombocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	anafylakse
Ikke kjent	hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	redusert appetitt
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	søvnforstyrrelser, insomni
Ikke kjent	depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	svimmelhet, hodepine, parestesier
Ikke kjent	perifer nevropati, svekket hukommelse, myasthenia gravis
Øyesykdommer	
Sjeldne	tåkesyn, synssvekkelse
Ikke kjent	okulær myasteni
Karsykdommer	
Ikke kjent	hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Ikke kjent	hoste, dyspné, interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	abdominalsmerter, abdominalt ubehag, øvre

	abdominalmerter, dyspepsi, flatulens, kvalme, oppkast, abdominal distensjon, diaré, tørr munn, gastroesofageal reflukssykdom
Ikke kjent	obstipasjon, pankreatitt, gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	hepatitt/gulsott, fatal og ikke-fatal leversvikt, gallestenssykdom, galleblærebetennelse
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	kløe, utslett, urticaria
Svært sjeldne	legemiddelinduserte lichenoid utbrudd
Ikke kjent	alopeci, erythema multiforme, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	myalgi
Mindre vanlige	artralgi, muskelskramper, muskelsvakhet, muskelskjelettubehag, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene, ryggsmerte, muskelskjelettsmerter
Svært sjeldne	muskelfraktur
Ikke kjent	muskelskramper, myopati* (inkludert myositt), rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt (se pkt. 4.4), tendonopati, av og til komplisert med fraktur, immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)**
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært sjeldne	gynecomasti
Ikke kjent	erektile dysfunksjoner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	asteni, brystmerter, fatigue, generell sykdomsfølelse, perifert ødem
Ikke kjent	smerter
Undersøkelser	
Vanlige	økt ALAT og/eller ASAT, økt kreatinkinase i blod
Mindre vanlige	økt bilirubin i blod, økt urinsyre i blod, økt gamma-glutamyltransferase, økt international normalised ratio (INR), proteinuri, vektreduksjon
Ikke kjent	økt alkalisk fosfatase, unormal leverfunksjonstest

* I en klinisk studie forekom myopati oftere hos pasienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med pasienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % vs. 0,02 %) (se pkt. 4.4 og 4.5).

** Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati, er rapportert svært sjelden under eller etter behandling med noen statiner. IMNM er klinisk karakterisert ved: proksimal muskelsvakhet og økt serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av avsluttet statinbehandling, muskelbiopsi som viser nekrotiserende myopati uten signifikant betennelse, forbedring ved bruk av immunsuppressive legemidler (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

I en studie med ungdommer (i alderen 10 til 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n = 248), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende målinger) sett hos 3 % (4 pasienter) av pasientene i ezetimib/simvastatin-gruppen sammenlignet med 2 % (2 pasienter) i gruppen som fikk simvastatin monoterapi. For økning i CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), var tallene henholdsvis 2 % (2 pasienter) og 0 %. Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

Denne studien var ikke egnet for sammenligning av sjeldne bivirkninger.

Pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS

I IMPROVE-IT-studien (se pkt. 5.1), hvor 18 144 pasienter ble behandlet med enten ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9067, hvorav 6 % ble opptitrert til ezetimib/simvastatin 10/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n = 9077, hvorav 27 % ble opptitrert til simvastatin 80 mg), var sikkerhetsprofilen tilsvarende i løpet av en oppfølgingsperiode på median 6,0 år. Raten for behandlingsavbrudd som følge av bivirkninger var 10,6 % for pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin og 10,1 % for pasienter behandlet med simvastatin. Forekomsten av myopati var 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin. Myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN eller to påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og < 10 ganger ULN. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin. Rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller -smerte med serum-CK ≥ 10 ganger ULN med påvist nyreskade, ≥ 5 ganger ULN og < 10 ganger ULN i to påfølgende tilfeller med påvist nyreskade, eller CK $\geq 10\,000$ IE/l uten påvist nyreskade. Forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times$ ULN) var 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4). Bivirkninger relatert til galleblæren ble rapportert hos henholdsvis 3,1 % og 3,5 % av pasientene allokert til ezetimib/simvastatin og simvastatin. Forekomsten av sykehusinnleggelser for kolecystektomi var 1,5 % i begge behandlingsgrupper. Cancer (definert som enhver ny malignitet) ble i løpet av studien diagnostisert med en forekomst på henholdsvis 9,4 % og 9,5 %.

Pasienter med kronisk nyresykdom

I SHARP-studien («Study of Heart and Renal Protection») (se pkt. 5.1), som omfattet over 9000 pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin 10/20 mg daglig (n = 4650) eller placebo (n = 4620), var sikkerhetsprofilene sammenlignbare over en median oppfølgingsperiode på 4,9 år. I denne studien ble kun alvorlige bivirkninger og seponering på grunn av bivirkninger registrert. Hyppighet av seponering på grunn av bivirkninger var sammenlignbar (10,4 % hos pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin, 9,8 % hos pasienter behandlet med placebo). Forekomsten av myopati/rabdomyolyse var 0,2 % hos pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin og 0,1 % hos pasienter behandlet med placebo. Påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($> 3 \times$ ULN) forekom hos 0,7 % av pasientene som ble behandlet med ezetimib/simvastatin sammenlignet med 0,6 % av pasientene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4). I denne studien var det ingen statistisk signifikant økning i forekomsten av pre-spesifiserte bivirkninger, inkludert kreft (9,4 % for ezetimib/simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitt, kolecystektomi eller komplikasjoner av gallesten eller pankreatitt.

Laboratorieverdier

I studier med kombinasjonsbehandling var forekomsten av klinisk betydningsfulle økninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN, påfølgende målinger) 1,7 % for pasienter som ble behandlet med ezetimib/simvastatin. Disse økningene var vanligvis asymptomatiske, ikke assosiert med kolestase og gikk tilbake til utgangspunktet etter seponering av behandling eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

Klinisk betydningsfulle økninger i CK ($\geq 10 \times$ ULN) ble sett hos 0,2 % av pasientene som ble behandlet med ezetimib/simvastatin.

Erfaring etter markedsføring

Et syndrom som tilsynelatende skyldes overfølsomhet, er rapportert i sjeldne tilfeller. Det omfatter noen av følgende kjennetegn: angioødem, lupus-lignende syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt senkningshastighet av røde blodlegemer, artritt og artralgi, urtikaria, fotosensitivitetsreaksjoner, pyreksi, rødme (flushing), dyspné og generell sykdomsfølelse (malaise).

Økning av HbA1c og fastende nivåer av serumglukose er rapportert med statiner, inkludert simvastatin.

Etter markedsføring er det rapportert om sjeldne tilfeller av kognitiv svekkelse (f.eks. hukommelsestap, glemsomhet, hukommelsessvikt, forvirring) som er assosiert med bruk av statiner, inkludert simvastatin. Tilfellene er generelt ikke alvorlige og er reversible ved seponering av statin, med variable tidspunkt for symptomdebut (1 dag til flere år) og symptomopphør (median på 3 uker).

Følgende tilleggsvirkninger har blitt rapportert for noen statiner:

- Søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- Seksuell dysfunksjon
- Diabetes mellitus: Frekvens vil avhenge av om andre risikofaktorer er til stede (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, forhøyet blodtrykk i anamnesen).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ezetimib/simvastatin

Ved overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes. Samtidig behandling med ezetimib (1000 mg/kg) og simvastatin (1000 mg/kg) gitt peroralt ble godt tolerert i akutte toksisitetsstudier med mus og rotter. Ingen kliniske tegn på toksisitet ble sett hos disse dyrene. Estimert peroral LD₅₀ for begge dyrearter var ezetimib ≥ 1000 mg/kg/simvastatin ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimib

I kliniske studier ble administrering av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske frivillige i inntil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i inntil 56 dager, generelt godt tolerert. Noen få tilfeller av overdosering er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. I dyr ble det ikke sett toksisitet etter enkle perorale doser på 5000 mg/kg ezetimib i rotter og mus og 3000 mg/kg i hunder.

Simvastatin

Noen få tilfeller av overdosering er rapportert. Den største dosen som ble tatt var 3,6 g. Alle pasientene kom seg uten sekveler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lipidmodifiserende midler, HMG-CoA-reduktasehemmere kombinert med andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10BA02.

Ezetimib/Simvastatin Krka (ezetimib/simvastatin) er et lipidsenkende legemiddel som selektivt hemmer absorpsjon av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen og hemmer den endogene syntesen av kolesterol.

Virkningsmekanisme

Ezetimib/simvastatin

Kolesterol i plasma kommer fra absorpsjon fra tynntarmen og endogen syntese. Ezetimib/Simvastatin Krka inneholder ezetimib og simvastatin, som er to lipidsenkende stoffer med komplementær

virkningsmekanisme. Ezetimib/Simvastatin Krka reduserer forhøyet total kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B (Apo B), triglyserider og non-high-density lipoprotein-kolesterol (non-HDL-kolesterol), og øker high-density lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) ved å hemme både kolesterolabsorpsjon og -syntese.

Ezetimib

Ezetimib hemmer absorpsjon av kolesterol i tynntarmen. Ezetimib er peroralt aktivt, og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallesyre [resiner], fibrater og plantestanol). Det molekylære målet for ezetimib er steroltransportøren Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren, og sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2-ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet ezetimib absorpsjonen av kolesterol fra tarmen med 54 % sammenlignet med placebo.

En rekke prekliniske studier ble utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [¹⁴C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallesyrer, progesteron, etinyløstradiol eller fettløselige vitaminer A og D.

Simvastatin

Simvastatin er et inaktivt lakton som etter peroralt inntak hydrolyseres i leveren til den korresponderende aktive betahydroksysyren, som er en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase (3-hydroksy-3-metylglutaryl-CoA-reduktase). Dette enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat, som er et tidlig og hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol.

Simvastatin reduserer både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. LDL-kolesterol dannes fra very-low-density protein (VLDL), og kataboliseres hovedsakelig av LDL-reseptoren med høy affinitet. Mekanismen bak den LDL-senkende effekten av simvastatin kan involvere både reduksjon av konsentrasjonen av VLDL-kolesterol og indusering av LDL-reseptoren, som fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Apo B reduseres også betydelig ved behandling med simvastatin. I tillegg fører simvastatin til en moderat økning i HDL-kolesterol og redusert nivå av triglyserider i plasma. Som et resultat av disse endringene, blir forholdet mellom total kolesterol og HDL-kolesterol, og mellom LDL-kolesterol og HDL-kolesterol redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kontrollerte kliniske studier ble total kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B, triglyserider og non-HDL-kolesterol redusert signifikant og HDL-kolesterol økt signifikant hos pasienter med hyperkolesterolemi som ble behandlet med ezetimib/simvastatin.

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Det er vist at ezetimib/simvastatin reduserer forekomsten av alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS.

IMPROVE-IT-studien («IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial») var en randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert multisenterstudie med 18 144 pasienter inkludert innen 10 dager etter sykehusinnleggelse for akutt koronarsyndrom (ACS, enten akutt hjerteinfarkt (MI) eller ustabil angina (UA)). Pasientene hadde LDL-kolesterol $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) ved første tidspunkt for symptomer på ACS uten tidligere bruk av lipidsenkende behandling, eller $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) ved tidligere bruk av lipidsenkende behandling. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å få ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9067) eller simvastatin 40 mg (n = 9077) med en oppfølgingsperiode på median 6,0 år.

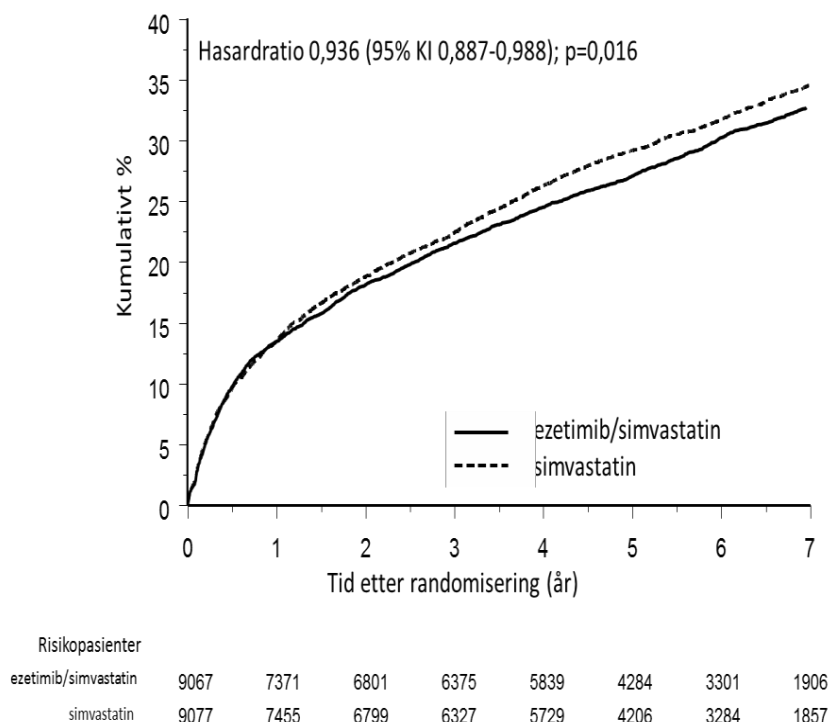
Pasientene hadde gjennomsnittsalder 63,6 år, 76 % var menn, 84 % var hvite og 27 % var diabetikere. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol på tidspunkt for den studiekvalifiserende hendelsen var 2,1 mmol/l (80 mg/dl) for pasienter som allerede brukte lipidsenkende behandling (n = 6390) og 2,6 mmol/l (101 mg/dl) for pasienter som ikke fra tidligere brukte lipidsenkende behandling (n = 11 594). Før sykehusinnleggelse for den kvalifiserende ACS-hendelsen, ble 34 % av pasientene behandlet med statin. Etter ett år var gjennomsnittlig LDL-kolesterol for pasienter som fremdeles ble behandlet 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) i gruppen som fikk simvastatin monoterapi. Lipidverdier ble generelt samlet inn for pasienter som fortsatt sto på studiemedisin.

Det primære endepunktet var en sammensetning bestående av kardiovaskulær død, alvorlige koronare hendelser («major coronary events», MCE, definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI), dokumentert ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre som inntraff minst 30 dager etter tildeling av randomisert behandling) og ikke-dødelig slag. Studien viste at behandling med ezetimib/simvastatin ga økt nytteverdi ved å redusere det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, MCE og ikke-dødelig slag, sammenlignet med bruk av simvastatin alene (relativ risikoreduksjon 6,4 %, $p = 0,016$). Det primære endepunktet inntraff hos 2572 av 9067 pasienter (7-årig Kaplan-Meier (KM)-rate 32,72 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og 2742 av 9077 pasienter (7-årig KM-rate 34,67 %) i gruppen som fikk simvastatin alene (se figur 1 og tabell 1). Total dødelighet var uendret i denne høyrisikogruppen (se tabell 2).

Resultatene viste en generell nytteverdi for alle typer slag, men det var imidlertid en liten, ikke-signifikant økning i hjerneblødning i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen som fikk simvastatin alene (se tabell 2). Risiko for hjerneblødning ved samtidig administrering av ezetimib og høypotente statiner er ikke undersøkt i langtidsstudier.

Behandlingseffekten av ezetimib/simvastatin var generelt i overensstemmelse med de samlede resultatene på tvers av mange undergrupper, inkludert kjønn, alder, rase, sykehistorie med diabetes mellitus, lipidnivåer ved baseline, tidligere statinbehandling, tidligere slag og hypertensjon.

Figur 1: Effekt av ezetimib/simvastatin på det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, alvorlig koronar hendelse eller ikke-dødelig slag



Tabell 2 Alvorlige kardiovaskulære hendelser sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i IMPROVE-IT-studien

Resultat	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg ^a		Simvastatin 40 mg ^b		Hasardratio (95 % KI)	p-verdi
	(N = 9067)		(N = 9077)			
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primært sammensatt effektendepunkt						
(KV død, alvorlige koronare hendelser og ikke-dødelig slag)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundære sammensatte effektendepunkter						
CHD død, ikke-dødelig MI, koronar haste-revaskularisering etter 30 dager	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, ikke-dødelig slag, død (alle årsaker)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
KV død, ikke-dødelig MI, ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse, uspesifisert revaskularisering, ikke-dødelig slag	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Komponenter av det primære sammensatte endepunktet og utvalgte effektendepunkter (til enhver tid først forekommende spesifiserte hendelse)						
Kardiovaskulær død	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Alvorlig koronar hendelse:						
Ikke-dødelig MI	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering etter 30 dager	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ikke-dødelig slag	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Alle typer MI (dødelig og ikke-dødelige)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Alle typer slag (dødelige og ikke-dødelige)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ikke-blødende slag ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670,	0,007

					0,939)	
Hjerneblødning	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Død uavhengig av årsak	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 % ble opptitrert til ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^b 27 % ble opptitrert til simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meier-estimat etter 7 år.

^d inkluderer iskemisk slag eller slag av ubestemt type.

Primær hyperkolesterolemi

I en dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 8 uker ble 240 pasienter med hyperkolesterolemi som allerede ble behandlet med simvastatin alene, men ikke hadde oppnådd behandlingsmålene for LDL-kolesterol i National Cholesterol Education Program (NECP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl] avhengig av utgangsverdiene), randomisert til å få enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillegg til sin simvastatinbehandling. Blant pasientene behandlet med simvastatin som ikke hadde nådd behandlingsmålene for LDL-kolesterol ved studiestart (~80 %), var det signifikant flere av pasientene som ble randomisert til å få ezetimib sammen med simvastatin som nådde LDL-kolesterolmålene ved studieslutt, sammenlignet med pasientene som ble randomisert til å få placebo sammen med simvastatin (henholdsvis 76 % og 21,5 %).

Reduksjonen i LDL-kolesterol for ezetimib eller placebo gitt sammen med simvastatin var også signifikant forskjellig (henholdsvis 27 % eller 3 %). I tillegg ble totalkolesterol, Apo B og triglyserider signifikant redusert med ezetimib sammen med simvastatin sammenlignet med placebo sammen med simvastatin.

I en dobbeltblindet multisenterstudie over 24 uker ble 214 pasienter med type 2 diabetes mellitus som hadde blitt behandlet med tiazolidindioner (rosiglitazon eller pioglitazon) i minst 3 måneder og simvastatin 20 mg i minst 6 uker, og som hadde gjennomsnittlig LDL-kolesterol på 2,4 mmol/l (93 mg/dl), randomisert til å få enten simvastatin 40 mg eller begge virkestoffene tilsvarende ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg. Ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg hadde signifikant bedre effekt enn dobling av simvastatindosen til 40 mg med hensyn på ytterligere reduksjon av LDL-kolesterol (henholdsvis -21 % og 0 %), totalkolesterol (henholdsvis -14 % og -1 %), Apo B (henholdsvis -14 % og -2 %) og non-HDL-kolesterol (henholdsvis -20 % og -2 %) utover den reduksjonen som ble oppnådd med simvastatin 20 mg. Resultatene for HDL-kolesterol og triglyserider var ikke signifikant forskjellig for de to behandlingsgruppene. Resultatene ble ikke påvirket av type tiazolidindionbehandling.

Effekten av de forskjellige doseringsstyrkene av ezetimib/simvastatin (10/10 mg/dag til 10/80 mg/dag) ble vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie over 12 uker, hvor alle tilgjengelige doser av ezetimib/simvastatin og alle relevante doser av simvastatin var inkludert. Pasienter som fikk alle doser ezetimib/simvastatin ble sammenlignet med dem som fikk alle doser simvastatin. Dette viste at ezetimib/simvastatin førte til en signifikant reduksjon i totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider (se tabell 3), videre også Apo B (henholdsvis -42 % og -29 %), non-HDL-kolesterol (henholdsvis -49 % og -34 %) og C-reaktivt protein (henholdsvis -33 % og -9 %). Effekten av ezetimib/simvastatin på HDL-kolesterol var lik effekten av simvastatin. Videre analyse viste at ezetimib/simvastatin signifikant økte HDL-kolesterol sammenlignet med placebo.

Tabell 3 Respons på ezetimib/simvastatin hos pasienter med primær hyperkolesterolemi (gjennomsnittlig^a % endring fra ubehandlet baseline^b)

Behandling					
(Daglig dose)	N	Totalkolesterol	LDL-kolesterol	HDL-kolesterol	Triglyserider ^a
Sammenslåtte data	353	-38	-53	+8	-28

(alle ezetimib/simvastatin-doser) ^c					
Sammenslåtte data (alle simvastatin-doser) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetimib/simvastatin-dose					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatin-dose					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a For triglyserider, median % endring fra baseline

^b Baseline – ingen lipidsenkende legemidler

^c Ezetimib/simvastatin-dosene slått sammen (10/10-10/80) reduserte signifikant total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider sammenlignet med simvastatin og økte signifikant HDL-kolesterol sammenlignet med placebo.

I en annen studie med liknende design så man tilsvarende resultater for alle lipidparametrene. I en samlet analyse av disse to studiene, var lipidresponsen på ezetimib/simvastatin lik hos pasienter med triglyseridverdier større enn eller mindre enn 200 mg/dl.

I en dobbeltblindet, kontrollert multisenterstudie (ENHANCE) ble 720 pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi randomisert til å få ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg (n = 357) eller simvastatin 80 mg (n = 363) i 2 år. Det primære målet for studien var å undersøke effekten av kombinasjonsbehandling med ezetimib/simvastatin på halsarteriens intima-media-tykkelse (IMT) sammenlignet med simvastatin som monoterapi. Det er ennå ikke vist at surrogatmarkøren påvirker kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Det primære endepunktet, endring i gjennomsnittlig IMT for alle seks segmentene i halspulsåren, avvek ikke signifikant (p = 0,29) mellom de to behandlingsgrupper målt med B-modus ultralyd. Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg alene økte IMT med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058 mm i de 2 årene studien varte (gjennomsnittlig halspulsåre IMT var ved baseline henholdsvis 0,68 mm og 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg reduserte LDL-kolesterol, total kolesterol, Apo B og triglyserider signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning for HDL-kolesterol var lik for de to behandlingsgruppene. Bivirkninger rapportert for ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil.

Ezetimib/Simvastatin Krka inneholder simvastatin. I to store placebokontrollerte kliniske studier, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; n = 4444 pasienter) og Heart Protection Study (40 mg; n = 20 536 pasienter), ble effekten av behandling med simvastatin vurdert hos pasienter med høy risiko for koronare hendelser på grunn av eksisterende koronar hjertesykdom, diabetes, perifer karsykdom, tidligere slag eller annen cerebrovaskulær sykdom. Simvastatin reduserte risikoen for total mortalitet ved å redusere død som følge av CHD, risikoen for ikke-dødelig hjerteinfarkt og slag, og behovet for koronare og ikke-koronare revaskulariseringsprosedyrer.

SEARCH-studien («The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine») evaluerte effekten av behandling med simvastatin 80 mg versus 20 mg (median

oppfølgingsperiode 6,7 år) på alvorlige vaskulære hendelser (MVE, definert som dødelig CHD, ikke-dødelig MI, koronar revaskulariseringsprosedyre, ikke-dødelig eller dødelig slag, eller perifer revaskulariseringsprosedyre) hos 12 064 pasienter med tidligere hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av MVE mellom de to gruppene: simvastatin 20 mg (n = 1553; 25,7 %) versus simvastatin 80 mg (n = 1477; 24,5 %), RR 0,94, 95 % KI: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskjellen i LDL-kolesterol mellom gruppene i løpet av studien var $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sikkerhetsprofilen var lik mellom de to behandlingsgruppene, bortsett fra at forekomsten av myopati var ca. 1,0 % hos pasientene behandlet med simvastatin 80 mg sammenlignet med 0,02 % hos pasientene behandlet med 20 mg. Omtrent halvparten av disse tilfellene med myopati forekom i løpet av det første året behandlingsåret. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende behandlingsår var ca. 0,1 %.

Pediatrisk populasjon

I en dobbeltblindet, kontrollert multisenterstudie ble 142 gutter (Tanner-stadium II og høyere) og 106 jenter etter menarke i alderen 10-17 år (gjennomsnittlig alder 14,2 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) med baseline LDL-kolesterolnivåer mellom 4,1 og 10,4 mmol/l randomisert til enten 10 mg ezetimib gitt sammen med simvastatin (10, 20 eller 40 mg), eller bare simvastatin (10, 20 eller 40 mg) alene i 6 uker, ezetimib gitt sammen med 40 mg simvastatin eller bare 40 mg simvastatin alene i de påfølgende 27 ukene og en åpen studie med ezetimib gitt sammen med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i de påfølgende 20 ukene.

Ezetimib gitt sammen med simvastatin (alle doser) viste en signifikant reduksjon av total kolesterol (38 % versus 26 %), LDL-kolesterol (49 % versus 34 %), Apo B (39 % versus 27 %) og non-HDL-kolesterol (47 % versus 33 %) etter 6 uker sammenlignet med simvastatin gitt alene (alle doser). Resultatene for begge behandlingsgruppene var sammenlignbare for triglyserider og HDL-kolesterol (henholdsvis -17 % versus -12 % og +7 % versus +6 %). I uke 33 var resultatene i overensstemmelse med resultatene fra uke 6. Av pasienter som fikk ezetimib og 40 mg simvastatin, (62 %) var det signifikant flere som oppnådde NCEP American Academy of Pediatrics (AAP) sitt idealmål ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) for LDL-kolesterol sammenlignet med de pasientene som fikk simvastatin 40 mg (25 %). I uke 53, på slutten av den åpne forlengelsen av studien, var effektene på lipidparametrene opprettholdt.

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med simvastatin med doser høyere enn 40 mg daglig er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år. Langtidseffekt av behandling med ezetimib på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter under 17 år.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder ezetimib/simvastatin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hyperkolesterolemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

En dobbeltblindet, randomisert studie over 12 uker ble utført hos pasienter med en klinisk og/eller genotypisk diagnose for HoFH. Data ble analysert fra en undergruppe pasienter (n = 14) som fikk simvastatin 40 mg ved baseline. Økning av dosen fra 40 mg til 80 mg (n = 5) ga en reduksjon i LDL-kolesterol på 13 % fra utgangsnivået med simvastatin 40 mg. Ezetimib og simvastatin gitt samtidig tilsvarende ezetimib/simvastatin (10 mg/40 mg og 10 mg/80 mg samlet, n = 9) førte til en reduksjon i LDL-kolesterol på 23 % fra utgangsnivået med simvastatin 40 mg. Hos de pasientene som fikk ezetimib og simvastatin samtidig tilsvarende ezetimib/simvastatin (10 mg/80 mg, n = 5), oppnådde man en reduksjon i LDL-kolesterol på 29 % fra utgangsnivået med simvastatin 40 mg.

Forebygging av større vaskulære hendelser ved kronisk nyresykdom (CKD)

SHARP-studien («The Study of Heart and Renal Protection») var en multinasjonal, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie utført på 9438 pasienter med kronisk nyresykdom, hvorav en tredjedel var i dialyse ved baseline. Totalt ble 4650 pasienter allokeret til ezetimib/simvastatin 10/20 mg og 4620 til placebo, med median oppfølgingsperiode 4,9 år. Pasientene hadde en

gjennomsnittsalder på 62 år, 63 % var menn, 72 % var hvite, 23 % diabetikere, og de som ikke var i dialyse hadde en gjennomsnittlig estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 26,5 ml/min/1,73 m². Det var ingen inklusjonskriterier med hensyn på lipider. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol ved baseline var 108 mg/dl. Etter ett år, inkludert pasienter som ikke lenger tok studiemedisin, ble LDL-kolesterol redusert med 26 % i forhold til placebo med simvastatin 20 mg alene og 38 % med ezetimib/simvastatin 10/20 mg.

SHARP-protokollens spesifiserte primære sammenligning var en «intention-to-treat-analyse» av alvorlige vaskulære hendelser («major vascular events», MVE; definert som ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI) eller hjerterelatert død, slag eller uspesifisert revaskulariseringsprosedyre) bare hos de pasientene som i starten ble randomisert til ezetimib/simvastatin (n = 4193) eller placebo (n = 4191). Sekundære analyser brukte den samme sammensetningen som ble analysert for hele kohortstudien, der pasientene ble randomisert (ved studiebaseline eller etter ett år) til ezetimib/simvastatin (n = 4650) eller placebo (n = 4620), i tillegg til komponentene av denne sammensetningen.

Analysen av det primære endepunktet viste en signifikant risikoreduksjon av alvorlige vaskulære hendelser med ezetimib/simvastatin (749 pasienter med hendelser i placebogruppen mot 639 i ezetimib/simvastatin-gruppen) med en relativ risikoreduksjon på 16 % (p = 0,001).

Allikevel tillot ikke studiedesignet et separat effektbidrag av enkeltkomponenten ezetimib på den signifikante risikoreduksjonen av alvorlige vaskulære hendelser hos pasienter med CKD.

De individuelle komponentene av MVE hos alle randomiserte pasienter er presentert i tabell 4. Ezetimib/simvastatin reduserte signifikant risikoen for slag og uspesifisert revaskularisering med ikke-signifikant, numerisk forskjell i favør av ezetimib/simvastatin for ikke-dødelig MI og hjerterelatert død.

Tabell 4 Alvorlige vaskulære hendelser sortert etter behandlingsgruppe hos alle randomiserte pasienter i SHARP^a

Resultat	Ezetimib/simvastatin 10/20 (N = 4650)	Placebo (N = 4620)	Risikoratio (95 % KI)	P-verdi
Alvorlige vaskulære hendelser	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Ikke-dødelig MI	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Hjerterelatert død	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Alle typer slag	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Ikke-blødende slag	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hjerneblødning	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Uspesifisert revaskularisering	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Alvorlige aterosklerotiske hendelser (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a «Intention-to-treat-analyse» av alle SHARP-pasienter randomisert til ezetimib/simvastatin eller placebo enten ved baseline eller etter ett år

^b MAE: definert som sammensetningen av ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronar død, ikke-blødende slag eller uspesifisert revaskularisering

Den absolutte reduksjonen i LDL-kolesterol som ble oppnådd med ezetimib/simvastatin var lavere blant pasienter med lavere LDL-kolesterol ved baseline (< 2,5 mmol/l) og pasienter i dialyse ved baseline enn andre pasienter, og tilsvarende var risikoreduksjonen i disse to gruppene svekket.

Aortastenose

SEAS-studien («Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis») var en dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie med median varighet på 4,4 år gjennomført hos 1873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert med Doppler-måling av peak flow-hastighet i området 2,5 til 4,0 m/s i aorta. Kun pasienter som ble vurdert til å ikke trenge statinbehandling for å redusere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdomsrisiko ble inkludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til placebo eller kombinasjonen ezetimib 10 mg og simvastatin 40 mg daglig.

Det primære endepunktet var sammensatt av alvorlige kardiovaskulære hendelser (MCE) som kardiovaskulær død, utskifting av aortaventiler (AVR), kongestiv hjertesvikt (CHF) på grunn av utvikling av AS, ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronararterie bypassoperasjon (CABG), perkutan koronar intervensjon (PCI), sykehusinnleggelse på grunn av ustabil angina og ikke-blødende slag. De viktigste sekundære endepunktene var sammensatt av undergrupper av hendelseskategoriene for det primære endepunktet.

Sammenlignet med placebo, reduserte ikke ezetimib/simvastatin 10/40 mg signifikant risikoen for MCE.

Det primære resultatet forekom hos 333 pasienter (35,3 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og hos 355 pasienter (38,2 %) i gruppen som fikk placebo (risikoratio i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin, 0,96; 95 % KI, 0,83 til 1,12, $p = 0,59$). Utskifting av aortaventiler ble utført hos 267 pasienter (28,3 %) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin, og hos 278 pasienter (29,9 %) i gruppen som fikk placebo (risikoratio 1,00; 95 % KI, 0,84 til 1,18; $p = 0,97$). Færre pasienter hadde iskemiske kardiovaskulære hendelser i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin ($n = 148$) enn i gruppen som fikk placebo ($n = 187$) (risikoratio 0,78 %; 95 % KI, 0,63 til 0,97; $p = 0,02$). Dette skyldes hovedsakelig mindre antall pasienter som gjennomgikk koronararterie bypassoperasjon.

Kreft forekom oftere i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin (105 versus 70, $p = 0,01$). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er usikker, da det ikke var forskjell i antall totale pasienter med ethvert tilfelle av kreft (438 i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin mot 439 i gruppen som fikk placebo) i den større SHARP-studien. I tillegg var det totale antallet pasienter med enhver ny malignitet (853 i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin mot 863 i gruppen som fikk simvastatin) ikke signifikant forskjellig i IMPROVE-IT-studien, og dermed kunne ikke funnene i SEAS-studien verifiseres verken av SHARP eller IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke sett klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon når ezetimib er gitt sammen med simvastatin.

Absorpsjon

Ezetimib/simvastatin

Ezetimib/Simvastatin Krka er bioekvivalent med ezetimib og simvastatin gitt samtidig.

Ezetimib

Etter peroral administrering blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) finner sted innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes, da forbindelsen er uløselig i vandige oppløsninger egnet for injeksjon.

Samtidig administrering av mat (fettrik eller fettfri kost) hadde ingen effekt på den perorale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som 10 mg tabletter.

Simvastatin

Etter en oral dose av simvastatin, ble tilgjengeligheten av den aktive betahydroksysyren i systemisk sirkulasjon funnet å være mindre enn 5 % av dosen. Dette er i samsvar med den utstrakte første-

passasjeekstraksjonen i leveren. Hovedmetabolittene av simvastatin i humant plasma er betahydroksysyren og fire andre aktive metabolitter.

Når Simvastatin ble gitt i fastende tilstand, umiddelbart før et testmåltid, ble ikke plasmaprofilene for aktive og inaktive hemmerepåvirket.

Distribusjon

Ezetimib

Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

Simvastatin

Både simvastatin og betahydroksysyren bindes til humane plasmaproteiner (95 %).

Farmakokinetikken etter enkel og gjentatt dosering av simvastatin viste at preparatet ikke akkumuleres ved gjentatt dosering. I samtlige ovennevnte farmakokinetikkstudier ble maksimal plasmakonsentrasjon av hemmerne oppnådd 1,3 til 2,4 timer etter dosering.

Biotransformasjon

Ezetimib

Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (en fase I-reaksjon) er observert i alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderiverte forbindelsene påvist i plasma og utgjør henholdsvis omtrent 10 til 20 % og 80 til 90 % av det totale legemidlet i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er omtrent 22 timer.

Simvastatin

Simvastatin er et inaktivt lakton som lett hydrolyseres *in vivo* til den korresponderende betahydroksysyren, som er en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase. Hydrolysen finner hovedsakelig sted i leveren. Hydrolysehastigheten i humant plasma er svært langsom.

Simvastatin absorberes godt hos mennesker og gjennomgår utstrakt første-passasjeekstraksjon i leveren. Ekstraksjonen i leveren er avhengig av blodgjennomstrømmingen i leveren. Effekten av simvastatin utøves hovedsakelig i leveren, med påfølgende utskillelse av legemiddelekvivalenter i gallen. Tilgjengeligheten av aktivt legemiddel i systemisk sirkulasjon er følgelig lav.

Etter en intravenøs injeksjon av betahydroksysyremetabolitten er gjennomsnittlig halveringstid 1,9 timer.

Eliminasjon

Ezetimib

Etter peroral administrering av ^{14}C -ezetimib (20 mg) til mennesker, utgjorde total ezetimib omtrent 93 % av total radioaktivitet i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i henholdsvis feces og urin over en 10-dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporbare nivåer av radioaktivitet i plasma.

Simvastatin

Transportøren OATP1B1 tar aktivt opp simvastatinsyre i hepatocytene.

Simvastatin er et substrat for efflukstransportøren BCRP.

Etter en peroral dose radioaktivt simvastatin til mennesker, ble 13 % av radioaktiviteten utskilt i urin og 60 % i feces i løpet av 96 timer. Mengden gjenfunnet i feces utgjør absorberte legemiddelekvivalenter utskilt i gallen og uabsorbert legemiddel. Etter en intravenøs injeksjon av

betahydroksysyremetabolitten, ble gjennomsnittlig bare 0,3 % av den intravenøse dosen utskilt i urinen som hemmere.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Absorpsjon og metabolisme av ezetimib er lik for barn og ungdom (10 til 18 år) og voksne. Med hensyn til total ezetimib, er det ingen farmakokinetiske forskjeller mellom ungdom og voksne. Farmakokinetiske data hos barn < 10 år er ikke tilgjengelig. Klinisk erfaring hos barn og ungdom inkluderer pasienter med HoFH, HeFH eller sitosterolemi (se pkt. 4.2).

Eldre

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er omtrent 2 ganger høyere hos eldre (≥ 65 år) enn hos yngre (18 til 45 år). LDL-kolesterolreduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med ezetimib (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 10 mg ezetimib, økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,7 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 5 eller 6) sammenlignet med friske frivillige. I en 14-dagers studie med gjentatt dosering (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 7 til 9), økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske frivillige. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Ezetimib anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh-score > 9) nedsatt leverfunksjon, på grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ezetimib

Etter en enkeltdose på 10 mg ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n = 8$; gjennomsnittlig $\text{CrCl} \leq 30$ ml/min) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,5 ganger sammenlignet med friske frivillige ($n = 9$) (se pkt 4.2).

Ytterligere en pasient i denne studien (etter nyretransplantasjon og med flere forskjellige legemidler, inklusive ciklosporin) hadde en 12 ganger økning i eksponering for total ezetimib.

Simvastatin

I en studie hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), var plasmakonsentrasjonen av totale hemmere etter en enkeltdose av en beslektet HMG-CoA-reduktasehemmer omtrent dobbelt så høy som hos friske frivillige.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er noe høyere (omtrent 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom kvinner og menn behandlet med ezetimib.

SLCO1B1-polymorfisme

Bærere av genvarianten SLCO1B1 c.521T>C har redusert OATP1B1-aktivitet. Gjennomsnittlig eksponering (AUC) av hovedmetabolitten simvastatinsyre er 120 % hos heterozygote bærere av allel C (CT) og 221 % hos homozygote bærere (CC) sammenlignet med pasienter som har den vanligste genotypen (TT). C-allelet har en forekomst på 18 % i den europeiske befolkningen. Hos pasienter med SLCO1B1-polymorfisme er det en risiko for økt eksponering av simvastatinsyre, som kan føre til økt risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ezetimib/simvastatin

I studier hvor ezetimib og simvastatin ble gitt samtidig, var de toksiske effektene som ble sett i hovedsak de som typisk observeres i sammenheng med statiner. Noen av de toksiske effektene var

mer uttalte enn det som er sett ved behandling med statiner alene. Dette skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Ingen slike interaksjoner forekom i de kliniske studiene. Myopatii forekom hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn human terapeutisk dose (omtrent 20 ganger AUC-nivået for simvastatin og 1800 ganger AUC-nivået for den aktive metabolitten). Det var ingen tegn på at samtidig administrering av ezetimib påvirket det myotoksiske potensialet av simvastatin.

I hunder som fikk ezetimib og statiner samtidig ble det observert noe effekt på leveren ved lav eksponering (< 1 ganger human AUC). Markert økning i leverenzymer (ALAT, ASAT) i fravær av vevsnekrose ble observert. Histopatologiske funn i lever (galleganghyperplasi, akkumulering av pigment, mononukleær celleinfiltrasjon og små hepatocytter) ble observert i hunder som fikk ezetimib og simvastatin samtidig. Disse endringene utviklet seg ikke ved doseringsvarighet opptil 14 måneder. Generell bedring av leverfunnene ble observert ved avsluttet dosering. Disse funnene var i henhold til funn beskrevet for HMG-CoA-reduktasehemmere eller tilskrives de svært lave kolesterolnivåene oppnådd i de affiserte hundene.

Samtidig behandling med ezetimib og simvastatin var ikke teratogent hos rotter. Hos drektige kaniner ble det sett et lavt antall skjelettdeformiteter (sammenvokste kaudale virvler, redusert antall kaudale virvler).

I en serie med tester *in vivo* og *in vitro*, utviste ezetimib, gitt alene eller sammen med simvastatin, ikke gentoksisk potensial.

Ezetimib

Dyrestudier på kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. I hunder behandlet i fire uker med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag), økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. I en ettårig studie med hunder som fikk doser opp til 300 mg/kg/dag, ble det likevel ikke sett noen økning i forekomsten av kolelitiase eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Langtidsforsøk på karsinogenitet av ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten til hann- eller hunnrotter, og er heller ikke vist å være teratogent i rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1000 mg/kg/dag.

Simvastatin

Konvensjonelle dyrestudier for å vise farmakodynamikk, gjentatt-dose-toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet viser at det ikke er annen risiko for pasienten enn det man kan forvente ut fra den farmakologiske virkningsmekanismen. Ved høyeste tolererte doser i både rotte og kanin førte simvastatin ikke til misdannelser hos fostre, og hadde ingen effekt på fertilitet, reproduksjonsevne eller neonatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoff

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Hypromellose 2910
Jernoksid, gult (E 172) - kun for 10 mg/10 mg-tabletter
Jernoksid, rødt (E 172) - kun for 10 mg/20 mg-tabletter

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter i eske.

Blister (perforerte endose-blistere, OPA/Alu/PVC//Alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tabletter i eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/10 mg: 15-10994

10 mg/20 mg: 15-10995

10 mg/40 mg: 15-10996

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. januar 2017

Dato for siste fornyelse: 16. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

13.12.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no).