

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg tabletter
Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg tabletter
Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib og 20 mg, 40 mg eller 80 mg simvastatin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 10 mg/20 mg tablett inneholder 137 mg med laktosemonohydrat.
Hver 10 mg/40 mg tablett inneholder 285 mg med laktosemonohydrat.
Hver 10 mg/80 mg tablett inneholder 579 mg med laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg tabletter

Lys rosa til rosa mosaikklignende, kapselformede, bikonvekse, udrasjerte tabletter merket med “336” på én side og slette på den andre siden. Tablettens størrelse er ca. 11,00 x 5,50 mm.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg tabletter

Lys rosa til rosa mosaikklignende, kapselformede, bikonvekse, udrasjerte tabletter merket med “337” på én side og slette på den andre siden. Tablettens størrelse er ca. 13,90 x 6,90 mm.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg tabletter

Lys rosa til rosa mosaikklignende, kapselformede, bikonvekse, udrasjerte tabletter merket med “338” på én side og slette på den andre siden. Tablettens størrelse er ca. 17,25 x 8,30 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

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

Hyperkolesterolemi

Ezetimibe/Simvastatin Accord er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonslegemiddel 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)

Ezetimibe/Simvastatin Accord 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

Hyperkolesterolemi

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord.

Gis oralt. Doseringsområdet for Ezetimibe/Simvastatin Accord er 10 mg/10 mg/dag til 10 mg/80 mg/dag, gitt om kvelden. Ikke alle styrkene er tilgjengelig i alle medlemsland. Vanligste dose er 10 mg/20 mg/dag eller 10 mg/40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. Dosering 10 mg/80 mg anbefales kun til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner som ikke har oppnådd behandlingsmålet sitt ved lave doser og når fordelene oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.1). Pasientens low-density lipoprotein kolesterol (LDL)-nivå, risiko for hjerte- og karsykdommer og respons på pågående kolesterolsenkende behandling må vurderes før oppstart av behandlingen eller ved justering av dosen.

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

Pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS

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

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

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

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

Dosering sammen med andre legemidler

Ezetimibe/Simvastatin Accord bør gis enten minst 2 timer før eller ≥ 4 timer etter administrering av legemidler som øker utskillelsen av gallsyre.

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

Hos pasienter som tar lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre sammen med Ezetimibe/Simvastatin Accord, bør dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord ikke overskride 10 mg/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 settes i gang under oppsyn av spesialist.

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

Barn < 10 år: Ezetimibe/Simvastatin Accord er ikke anbefalt til barn under 10 år på grunn av utilstrekkelig 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg en gang daglig om kvelden (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Høyere doser må implementeres med forsiktighet.

Administrasjonsmåte

Ezetimibe/Simvastatin Accord er til oral bruk. Ezetimibe/Simvastatin Accord kan gis som en enkeltdose om kvelden.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene 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 mg/40 mg Ezetimibe/Simvastatin Accord hos pasienter med HoFH (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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. Likevel er rabdomyolyse rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre substanser som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse.

Ezetimibe/Simvastatin Accord inneholder simvastatin. Som andre HMG-CoA-reduktasehemmere kan simvastatin i enkelte tilfeller forårsake myopati i form av muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet og med kreatinkinase (S-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).

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere er risikoen for myopati/rabdomyolyse 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 oppfølgingstid på minst 4 år, var insidensen av myopati ca. 0,03 %, 0,08 % og 0,61 % ved henholdsvis 20 mg, 40 mg 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 oppfølging 6,7 år) var insidensen 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg sammenlignet med andre statinbaserte behandlinger med lik LDL-C-reduserende effekt. Derfor bør Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg bare 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg og som må ta et legemiddel som fører til interaksjoner, bør ta en lavere dose Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT-studien) ble 18 144 pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS randomisert til å få Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg daglig (n = 9067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9077). I løpet av en oppfølgingsperiode på median 6 år var forekomsten av myopati 0,2 % for Ezetimibe/Simvastatin Accord og 0,1 % for simvastatin. Myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum ≥ 10 ganger ULN eller to påfølgende observasjoner med CK ≥ 5 og < 10 ganger ULN. Forekomsten av rabdomyolyse var 0,1 % for Ezetimibe/Simvastatin Accord og 0,2 % for simvastatin. Rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum ≥ 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg daglig (n = 4650) eller placebo (n = 4620) (median oppfølging i 4,9 år), var forekomsten av myopati 0,2 % for Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 oppfølging i 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord blir forskrevet til asiatiske pasienter og minste nødvendige dose bør brukes.

Redusert aktivitet av transportproteiner

Redusert aktivitet av leverspesifikke opptakstransportører (organiske aniontransporterende polypeptider, OATP) kan gi høyere systemisk eksponering av simvastatin 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 genvariant SLCO1B1 (c.521T>C), som koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har en høyere systemisk eksponering av simvastatin 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 et 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 (S-CK) bør ikke måles rett etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til S-CK-økning, da dette kan vanskeliggjøre tolkningen av resultatene. Hvis S-CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (> 5 ganger ULN), bør det foretas nye målinger innen 5–7 dager for å bekrefte resultatene.

Før behandling

Alle pasienter som starter behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord, eller som får økt dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord, bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om eventuell uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet.

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

- eldre (alder ≥ 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 legemidler som inneholder et statin (slik som Ezetimibe/Simvastatin Accord) bare initieres med forsiktighet. Ved signifikant forhøyet S-CK før behandling ($> 5 \times$ ULN), bør behandlingen ikke startes.

Under behandling

Dersom muskelsmerter, svakhet eller kramper oppstår under behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord, skal S-CK-nivåene måles. Dersom nivåene er signifikant forhøyet ($> 5 \times$ ULN) og ikke er målt rett etter fysisk aktivitet, skal behandlingen avbrytes. Dersom muskelsymptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag selv om S-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 meget 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 på tross av seponering av statinbehandlingen (se pkt. 4.8).

Dersom symptomene går tilbake og S-CK-nivåene blir normale igjen, kan gjenoppstart med Ezetimibe/Simvastatin Accord eller ny behandling med et annet statinholdig legemiddel overveies, med laveste dose og tett oppfølging.

Høyere forekomst av myopati har blitt observert hos pasienter titrert opp til 80 mg dose (se pkt. 5.1). Periodisk S-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 Ezetimibe/Simvastatin Accord skal avbrytes midlertidig noen få dager før større 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati inkludert rabdomyolyse kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og Ezetimibe/Simvastatin Accord. Hos pasienter med HoFH kan risikoen øke ved samtidig bruk av lomitapid og Ezetimibe/Simvastatin Accord (se pkt. 4.5).

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

Simvastatin må ikke brukes samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter at behandlingen med fusidinsyre er avsluttet. 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 fusidinsyre og statiner i kombinasjon (se pkt. 4.5). Pasienten må informeres om å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet.

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 Ezetimibe/Simvastatin Accord og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle under tett medisinsk oppfølging.

Kombinasjon av Ezetimibe/Simvastatin Accord i høyere doser enn 10 mg/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 nikotinsyre som begge kan forårsake myopati når de gis alene.

I en klinisk studie (median oppfølging i 3,9 år), som inkluderte pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom og med godt kontrollert nivå av LDL-kolesterol, der de fikk 40 mg simvastatin daglig med eller uten 10 mg ezetimib, var det ingen økt fordel på kardiovaskulære resultater dersom man la til lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) med nikotinsyre. Derfor bør leger som overveier kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre nøye overveie fordeler og risiko og bør nøye monitorere pasientene for eventuelle tegn på muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet, 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 mg/40 mg sammenlignet med 1,24 % for kinesiske pasienter som fikk simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/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, fordi forekomst av myopati er høyere hos kinesiske enn hos ikke-kinesiske pasienter, er samtidig administrering av Ezetimibe/Simvastatin Accord med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) med nikotinsyre ikke anbefalt til asiatiske pasienter.

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

Kombinasjon av Ezetimibe/Simvastatin Accord ved høyere doser enn 10 mg/20 mg daglig sammen med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem bør unngås. Kombinasjon av Ezetimibe/Simvastatin Accord ved høyere doser enn 10 mg/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 Ezetimibe/Simvastatin Accord kan ha en økt risiko for myopati spesielt ved høye doser av Ezetimibe/Simvastatin Accord. Når Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 mg/20 mg Ezetimibe/Simvastatin Accord (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 Ezetimibe/Simvastatin Accord må ikke overskride 10 mg/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 med simvastatin 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 midler kan forårsake myopati og/eller rabdomyolyse når de gis alene. Det bør vurderes å seponere Ezetimibe/Simvastatin Accord midlertidig hos pasienter som får daptomycin hvis ikke nytten av samtidig administrering oppveier risikoen. Se preparatomtalen for daptomycin for å få mer informasjon om denne potensielle interaksjonen med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og for ytterligere råd vedrørende overvåkning (se pkt. 4.5).

Leverenzymmer

I kontrollerte studier hvor pasienter har fått ezetimib sammen med simvastatin, er det sett vedvarende

økning i serumtransaminaser ($\geq 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.8).

I IMPROVE-IT-studien ble 18 144 pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS randomisert til å få ezetimib med simvastatin 10 mg/40 mg daglig (n=9067) eller simvastatin 40 mg daglig (n=9077). I løpet av en oppfølgingsperiode på median 6 år var forekomsten av påfølgende forhøyede transaminaseverdier ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % for ezetimib med 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 med simvastatin 10 mg/20 mg daglig (n = 4650) eller placebo (n = 4620) (median oppfølging i 4,9 år), var forekomsten av påfølgende forhøyede verdier av transaminaser ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 0,7 % for Ezetimibe/Simvastatin Accord og 0,6 % for placebo (se pkt. 4.8).

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver før behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord starter og deretter når det er klinisk indisert. Pasienter som titreres opp til 10 mg/80 mg dose, må få utført en ekstra test før titrering, 3 måneder etter titrering til 10 mg/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 må målingene gjentas umiddelbart og deretter utføres oftere. Dersom transaminasenivåene fortsetter å øke, spesielt dersom de øker til $3 \times \text{ULN}$ og vedvarer, må legemidlet seponeres. Legg merke til at ALAT kan strømme ut fra muskler. Derfor kan økende ALAT med CK indikere myopati (se over *Myopati/Rabdomyolyse*).

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

Ezetimibe/Simvastatin Accord 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. Ezetimibe/Simvastatin Accord 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, derfor bør ikke dette være grunnlag for å stanse statinbehandlingen. 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 menarche, ble effekt og sikkerhet av ezetimib gitt sammen med simvastatin hos pasienter fra 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) 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 pasienter fra 10 til 17 år.

Ezetimib har ikke blitt undersøkt hos pasienter under 10 år eller hos jenter før menarche (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 etablert (se over og pkt. 4.3 og 4.5).

Antikoagulanter

International Normalised Ratio (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis Ezetimibe/Simvastatin Accord gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion (se pkt. 4.5).

Interstitiell lungebetennelse

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

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Flere mekanismer kan bidra til potensielle interaksjoner med HMG-CoA-reduktasehemmere. Legemidler eller plantebaserte legemidler 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 å skaffe 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* pkt. 4.3 og 4.4). Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 /dag) av nikotinsyre.

Fibrater kan øke utskillelsen av kolesterol i gallen, og dette kan føre til cholelithiasis. I en preklinisk studie hos hunder økte ezetimib kolesterolverdien i galleblærens galle (se pkt. 5.3). Selv om det ikke er kjent om dette prekliniske funnet er relevant for mennesker, anbefales ikke samtidig bruk av Ezetimibe/Simvastatin Accord og fibrater (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Forskrivningsanbefalinger for legemidler som interagerer med Ezetimibe/Simvastatin Accord 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

Legemidler som interagerer med Ezetimibe/Simvastatin Accord	Forskrivningsanbefalinger
Potente CYP3A4-hemmere, f.eks. Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin Hiv-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindisert med Ezetimibe/Simvastatin Accord
Andre fibrater Fusidinsyre	Ikke anbefalt sammen med Ezetimibe/Simvastatin Accord
Nikotinsyre (≥ 1 g/dag)	For asiatiske pasienter: ikke anbefalt sammen med Ezetimibe/Simvastatin Accord
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Nikotinsyre (≥ 1 g/dag) Elbasvir Grazoprevir	Ikke overskrid 10 mg/20 mg Ezetimibe/Simvastatin Accord daglig
Lomitapid	Ikke overskrid 10 mg/40 mg Ezetimibe/Simvastatin Accord daglig hos pasienter med HoFH,
Daptomycin	Det bør vurderes å seponere Ezetimibe/Simvastatin Accord midlertidig hos pasienter som får daptomycin hvis ikke nytten av samtidig administrering oppveier risikoen (se pkt. 4.4).
Tikagrelor	Doser på mer enn 10 mg/40 mg daglig Ezetimibe/Simvastatin Accord er ikke anbefalt
Grapefruktjuice	Unngå grapefruktjuice ved bruk av Ezetimibe/Simvastatin Accord

Andre legemidlers effekt på Ezetimibe/Simvastatin Accord

Ezetimib med simvastatin

Nikotinsyre: I en studie med 15 friske voksne forårsaket samtidig bruk av ezetimib med simvastatin (10 mg/20 mg daglig i 7 dager) en liten økning i gjennomsnittlig AUC av nikotinsyre (22 %) og

nikotinureasyre (19 %) administrert som Niaspan tablett med forlenget frisetting (1000 mg i 2 dager og 2000 mg i 5 dager etterfulgt av 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 for 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 %. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol på grunn av tillegg av Ezetimibe/Simvastatin Accord til kolestyramin derfor kan minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Ciklosporin: I en studie med åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkelt 10 mg dose 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 ezetimib gitt alene ved samtidige kontroller. I en "crossover"-studie 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord og gemfibrozil kontraindisert og bruk sammen med andre fibrater er ikke anbefalt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Simvastatin

Simvastatin metaboliseres av 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 itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat. Samtidig behandling med itraconazol 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 itraconazol, 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). Dersom behandling med potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) ikke kan unngås, må Ezetimibe/Simvastatin Accord seponeres (og bruk av et alternativt statin vurderes) så lenge behandlingen varer. Forsiktighet utvises når Ezetimibe/Simvastatin Accord kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tikagrelor: Samtidig administrering av tikagrelor med simvastatin økte simvastatins C_{max} med 81 % og AUC med 56 % og økte simvastatinsyrens C_{max} med 64 % og AUC med 52 %, i enkelte tilfeller tilsvarende 2 til 3 ganger økning. Samtidig administrering av tikagrelor med doser av simvastatin over

40 mg daglig kan forårsake bivirkninger av simvastatin og skal veies opp mot de potensielle fordelene. Simvastatin hadde ingen effekt på plasmanivåene av tikagrelor. Samtidig bruk av tikagrelor med doser av simvastatin over 40 mg 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 inntak av ciklosporin, og Ezetimibe/Simvastatin Accord. Derfor er samtidig bruk av ciklosporin kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4). Mekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men ciklosporin øker 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 Ezetimibe/Simvastatin Accord. Derfor er samtidig bruk av danazol kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil øker AUC for simvastatinsyre 1,9 ganger, antakelig på grunn av hemming av omdannelsen via glukuronidering og/eller OATP1B1 (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 bak denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller begge deler) er fremdeles ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) hos pasienter som har brukt denne kombinasjonen. Bruk av denne kombinasjonen kan forårsake økte plasmakonsentrasjoner av begge legemidlene.

Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, må behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord 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. Derfor bør dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord ikke overskride 10 mg/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 Ezetimibe/Simvastatin Accord ikke overskride 10 mg/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 til en 2,7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord ikke overskride 10 mg/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 g ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Derfor bør dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord ikke overskride 10 mg/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 Ezetimibe/Simvastatin Accord må derfor ikke overskride 10 mg/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 Ezetimibe/Simvastatin Accord kan ha en økt risiko for myopati, spesielt ved høye doser av Ezetimibe/Simvastatin Accord (se pkt. 4.4).

Hemmere av transportprotein OATP1B1: Simvastatinsyre er et substrat av 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 7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden førte også til 1,9 ganger økning. Inntak av grapefruktjuice under behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord bør derfor unngås.

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

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

Nikotinsyre: Tilfeller av myopati/rabdomyolyse er sett når simvastatin administreres samtidig med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) nikotinsyre (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 Ezetimibe/Simvastatin Accord på farmakokinetikken av andre legemidler

Ezetimib

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer cytokrom P450 legemiddelmetaboliserende enzymer. 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-etyltransferase.

Antikoagulanter: 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 en gang daglig). Etter markedsføring er det likevel rapportert om økt International Normalised Ratio (INR) hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetimibe/Simvastatin Accord gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin 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.

Orale antikoagulantia: I to kliniske studier, en med friske frivillige og den andre med pasienter med hyperkolesterolemi, førte simvastatin 20 mg-40 mg daglig til en moderat forsterket effekt av kumarin-antikoagulantia: protrombintiden, angitt som International Normalized Ratio (INR), 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 kumarin-antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før behandlingen med Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 kumarin-antikoagulantia. Dersom Ezetimibe/Simvastatin Accord-dosen 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 er bare gjennomført 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 med simvastatin

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

Simvastatin

Sikkerheten ved bruk av simvastatin hos gravide er ikke fastlagt. Det har ikke vært utført kliniske studier med simvastatin hos gravide. Det er rapportert sjeldne tilfeller av medfødte skader 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 insidensen av medfødte skader sammenlignbar med det man ser i normalbefolkningen. Antallet graviditeter var statistisk tilstrekkelig til å ekskludere en 2,5 ganger eller større økning i medfødte skader sammenlignet med normal insidens.

Selv om det ikke er vist at insidensen av medfødte skader 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 et forstadium i biosyntesen av kolesterol. Derfor må Ezetimibe/Simvastatin Accord ikke brukes av kvinner som er gravide, forsøker å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord 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

Ezetimibe/Simvastatin Accord er kontraindisert ved amming. Studier hos rotter har vist at ezetimib utskilles i morsmelk. Det er ikke kjent om virkestoffene i Ezetimibe/Simvastatin Accord 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 undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre og/eller bruke maskiner.

Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten ved bruk av ezetimib/simvastatin (eller samtidig administrering av ezetimib og simvastatin ekvivalent med ezetimib/simvastatin) er vurdert hos ca. 12 000 pasienter i kliniske studier.

Følgende bivirkninger ble observert i kliniske studier av ezetimib/simvastatin hos pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin (n = 2404) og med større insidens enn placebo (n = 1340), hos pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin (n = 9595) og med større insidens enn statiner administrert alene (n = 8883) i kliniske studier av ezetimib eller simvastatin, og/eller rapportert fra bruk etter markedsføring med ezetimib/simvastatin eller ezetimib eller simvastatin. Disse bivirkningene er oppført i tabell 1 etter organklasser og frekvens.

Frekvensen av bivirkninger er rangert på følgende måte: 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 ($< 1/10\,000$), inkludert isolerte rapporter, og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1
Bivirkninger

Organklasser og frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Ikke kjent	trombocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	anafylaksi
Ikke kjent	hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	redusert appetitt
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	søvnforstyrrelse, 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, abdominalubehag, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, flatulens, kvalme, oppkast, abdominal distensjon, diaré, tørr munn, gastroøsofageal reflukssykdom
Ikke kjent	forstoppelse, 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	lichenoid legemiddelreaksjon
Ikke kjent	alopesi, erythema multiforme, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	myalgi
Mindre vanlige	artralgi, muskelkramper, muskelsvakhet, muskulært ubehag, nakkesmerter, smerter i armer og ben, ryggsmarter, smerter i muskler/skjelett
Svært sjeldne	muskelruptur
Ikke kjent	muskelkramper, myopati* (inkludert myositt), rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt (se pkt. 4.4), tendinopati, av og til komplisert av ruptur, immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)**
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært sjeldne	gynekomasti
Ikke kjent	erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	asteni, brystsmerter, fatigue, malaise, perifert ødem
Ikke kjent	smerter
Undersøkelser	
Vanlige	økt ALAT og/eller ASAT, økt CK 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 (10 til 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n = 248), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, uten avbrudd) sett hos 3 % (4 pasienter) av pasientene i ezetimib/simvastatin-gruppen sammenlignet med 2 % (2 pasienter) i simvastatin-monoterapigruppen. For økning i CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) 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), som involverte 18 144 pasienter behandlet med enten ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9067, hvorav 6 % ble opptitrert til ezetimib/simvastatin 10 mg/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 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, og myopati var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum ≥ 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, og rabdomyolyse var definert som uforklarlig muskelsvakhet eller smerte med CK i serum ≥ 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) 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4). Bivirkninger relatert til galleblære 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. Kreft (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 ("the Study of Heart and Renal Protection") (se pkt. 5.1), som omfattet over 9000 pasienter behandlet med ezetimib/simvastatin 10 mg/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 eventuelle 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 kliniske studier med kombinasjonsbehandling var insidensen av klinisk betydningsfulle økninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN, påfølgende) 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 hypersensitivitet, er rapportert i sjeldne tilfeller. Det omfatter noen av følgende kjennetegn: angioødem, lupus-lignende syndrom, reumatisk polymyalgi (polymyalgia rheumatica), dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt hastighet av senkning av røde blodlegemer, artritt og artralgi, urticaria, fotosensitivitetsreaksjoner, pyreksi, rødme, dyspné og generell sykdomsfølelse.

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 reversibel ved seponering av statin med variable tidspunkt for symptomdebut (1 dag til år) og symptom opphør (median på 3 uker).

Følgende tilleggsvirkninger har blitt rapportert hos noen statiner:

- Søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- Seksuell dysfunksjon

- Diabetes mellitus: Frekvens vil avhenge av om andre risikofaktorer er til stede (fastende blod glukose $\geq 5,6$ 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

Ezetimibe/Simvastatin Accord

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

Ezetimib

I kliniske studier ble administrering av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske individer 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 orale enkeltdoser på 5000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3000 mg/kg hos hunder.

Simvastatin

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA-reduktasehemmere i kombinasjon med lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10BA02

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

Virkningsmekanisme

Ezetimibe/Simvastatin Accord

Plasmakolesterol kommer fra absorpsjon fra tynntarmen og endogen syntese. Ezetimibe/Simvastatin Accord inneholder ezetimib og simvastatin som er to lipidsenkende stoffer med komplementær virkningsmekanisme. Ezetimibe/Simvastatin Accord reduserer forhøyet total kolesterol, low-density lipoprotein 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) via en dobbel effekt: hemming av kolesterolabsorpsjon og syntese.

Ezetimib

Ezetimib hemmer absorpsjon av kolesterol i tynntarmen. Ezetimib er oralt aktiv og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallsyre [resiner], fibrater og plantestanoler). Det molekylære målet for ezetimib er sterol transportøren, 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 er utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [^{14}C]-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 oralt 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 stimulering av LDL-reseptoren, som fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Apolipoprotein B reduseres også betydelig ved behandling med simvastatin. I tillegg fører simvastatin til en moderat økning i HDL-kolesterol og reduserer plasmatrighetsgraden. 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 totalkolesterol, LDL-kolesterol, Apo B, triglyserider og non-HDL-kolesterol redusert signifikant og HDL-kolesterol økte 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 tidlig ACS.

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT-studien) var en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert studie 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 ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) ved første tidspunkt for symptomer på ACS uten tidligere bruk av lipidsenkende behandling eller ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) ved tidligere bruk av lipidsenkende behandling. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å få ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ($n = 9067$) eller simvastatin 40 mg ($N = 9077$) med en oppfølgingsperiode på median 6 år.

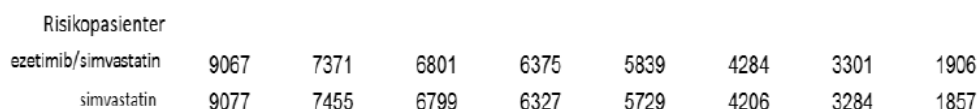
Pasientene hadde gjennomsnittsalder 63,6 år, 76 % var menn, 84 % var hvite og 27 % var diabetikere. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol på tidspunkt for den studiekvalifiserende hendelsen var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for pasienter som allerede brukte lipidsenkende behandling ($n = 6390$) og 101 mg/dl (2,6 mmol/l) 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 et år var gjennomsnittlig LDL-kolesterol for pasienter som fremdeles ble behandlet 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin og 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) i gruppen som fikk simvastatin monoterapi. Lipidverdier ble generelt samlet inn for pasienter som fortsatt sto på studiemedisin.

Det primære endepunktet var en samling 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 2). Denne økte nytteverdien er forventet å være tilsvarende ved samtidig bruk av andre statiner som er vist å være effektive til risikoreduksjon av kardiovaskulære hendelser. 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.



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

Resultat	Ezetimib-Simvastatin 10 mg/40 mg^a (N = 9067)		Simvastatin 40 mg^b (N = 9077)		Hasard-ratio (95 % KI)	p-verdi
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primært sammensatt effektendepunkt						
(CV 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
CV død, ikke-dødelig MI, ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse,	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 (dødelige 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, 0,939)	0,007
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 mg/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 simvastatinpasientene 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-kolesterol-målene 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 total-kolesterol, Apo B og triglyserider signifikant redusert med ezetimib sammen med simvastatin sammenlignet med placebo sammen med simvastatin.

I en dobbeltblind multisenterstudie over 24 uker ble 214 pasienter med type 2 diabetes mellitus som ble 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 mg/10 mg til 10 mg/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. Når pasienter som fikk alle doser ezetimib/simvastatin ble sammenlignet med dem som fikk alle doser simvastatin, reduserte ezetimib/simvastatin signifikant så vel totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider (se tabell 3) som 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	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG^a
Sammenslåtte data (alle ezetimib/simvastatin doser) ^c	353	-38	-53	+8	-28
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 mg/10 mg	87	-32	-46	+9	-21
10 mg /20 mg	86	-37	-51	+8	-31
10 mg /40 mg	89	-39	-55	+9	-32
10 mg/80 mg	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	-25

^a For triglyserider, median % endring fra baseline

^b Baseline – ingen lipidsenkende legemidler

^c ezetimib/simvastatin-dosene slått sammen (10 mg/10 mg–10 mg/80 mg) reduserte signifikant totalkolesterol, 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 tilnærmet lik hos pasienter med triglyseridverdier større enn eller mindre enn 200 mg/dl.

I en multisenter, dobbeltblindet, kontrollert klinisk studie (ENHANCE), ble 720 pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi randomisert til å ta 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 enda 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 i 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-C, total-C, Apo B og TG signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning for HDL-C var lik for de to behandlingsgruppene. Bivirkninger rapportert for ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil.

Ezetimibe/Simvastatin Accord inneholder simvastatin. I to store placebokontrollerte kliniske studier, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20 mg–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.

Studien på effekt av tilleggsreduksjon i kolesterol og homocystein (SEARCH) evaluerte effekten av behandlingen med simvastatin 80 mg versus 20 mg (median oppfølging 6,7 år) på alvorlige vaskulære hendelser (MVEs definert som fatalt CHD, ikke-fatalt MI, koronar revaskulariseringsprosedyre, ikke-fatalt eller fatalt slag, eller perifer revaskulariseringsprosedyre) hos 12 064 pasienter med tidligere hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av MVEs mellom de to gruppene: simvastatin 20 mg (n = 1553; 25,7 %) vs. 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 behandlede gruppene, 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. Ca. 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 multisenter, dobbeltblindet, kontrollert studie ble 142 gutter (tanner stadium II og høyere) og 106 jenter etter menarche i alderen 10-17 år (gjennomsnittlig alder 14,2 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) med baseline LDL-kolesterol nivåer mellom 4,1 og 10,4 mmol/l randomisert til enten 10 mg ezetimib gitt sammen med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) eller bare simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i 6 uker, ezetimib gitt sammen med 40 mg simvastatin eller bare 40 mg simvastatin i de påfølgende 27 ukene og 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 totalkolesterol (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 sammenlignbar for TG og HDL-kolesterol (henholdsvis -17 % versus -12 % og +7 % versus +6 %). I uke 33 var resultatene i overensstemmelse med resultatene fra uke 6 og signifikant flere pasienter som fikk ezetimib og 40 mg simvastatin (62 %) oppnådde NCEP American Academy of Pediatrics (AAP) sitt ideal mål ($< 2,8$ 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 doser av simvastatin høyere enn 40 mg daglig er ikke undersøkt hos pasienter fra 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 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 subgruppe pasienter (n = 14) som fikk simvastatin 40 mg ved studiestart. 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 var en multinasjonal, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind studie utført på 9438 pasienter med kronisk nyresykdom hvor en tredjedel av disse var i dialyse ved baseline. Totalt ble 4650 pasienter allokeret til ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg og 4620 til placebo, med median oppfølging i 4,9 år. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 62 år, hvor 63 % var menn, 72 % var hvite, 23 % diabetikere, og hvor 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 for lipider. Gjennomsnittlig LDL-C ved baseline var 2,8 mmol/l. Etter ett år, inkludert pasienter som ikke lenger tok studiemedisin, ble LDL-C redusert med 26 % i forhold til placebo med simvastatin 20 mg alene og 38 % med ezetimib/simvastatin 10 mg/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 inkluderte den samme sammensetningen analysert for hele kohorten randomisert (ved studiens baseline eller etter ett år) til ezetimib/simvastatin (n = 4650) eller placebo (n = 4620) i tillegg til analyser av 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	Ezetimibe/simvastatin 10 mg/20 mg (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)	0,11
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 baseline LDL-C (< 2,5 mmol/l) og pasienter i dialyse ved baseline enn andre pasienter, og tilsvarende var risikoreduksjonen i disse to gruppene svekket.

Aortastenose

Studien "Simvastatin og ezetimib ved behandling av aortastenose (SEAS)" var en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med median varighet på 4,4 år gjennomført hos 1873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert med Doppler-måling av peak flow hastighet i område 2,5 til 4,0 m/s i aorta. Bare pasienter man antok ikke trengte 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 aortastenose, ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronar 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 mg/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 iskemisk 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 bypass operasjon.

Kreft forekom oftere i gruppen som fikk ezetimib/simvastatin (105 mot 70, $p = 0,01$). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er usikker fordi 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

Ezetimibe/Simvastatin Accord

Ezetimibe/Simvastatin Accord er bioekvivalent med ezetimib og simvastatin gitt samtidig.

Ezetimib

Etter oral administrering blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) kommer innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes siden forbindelsen er praktisk talt uløselig i vandige media egnet for injeksjon.

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

Simvastatin

Tilgjengeligheten av den aktive β -hydroksysyren i systemisk sirkulasjon etter en oral dose simvastatin er mindre enn 5 % av dosen. Dette er i samsvar med den utstrakte første-passasje ekstraksjonen i leveren. Hovedmetabolittene av simvastatin i humanplasma er β -hydroksysyren og fire andre aktive metabolitter.

Plasmaprofilene av både aktive og totale hemmere ble ikke påvirket når simvastatin ble gitt umiddelbart før et testmåltid relativt til fastende tilstand.

Distribusjon

Ezetimib

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

Simvastatin

Både simvastatin og β -hydroksysyren bindes til humane plasmaproteiner (95 %).

Farmakokinetikken etter enkel og gjentatt dosering av simvastatin viste at legemidlet 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 tilsvarende β -hydroksysyren som er en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase. Hydrolysen finner hovedsakelig sted i leveren. Hydrolysehastigheten i humanplasma er svært langsom.

Simvastatin absorberes godt hos mennesker og gjennomgår utstrakt første-passasje ekstraksjon 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 β -hydroksysyremetabolitten er gjennomsnittlig halveringstid 1,9 timer.

Eliminasjon

Ezetimib

Etter oral 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 gjenvunnet i henholdsvis fæces 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 simvastatin i hepatocytene.

Simvastatin er et substrat for efflukstransportøren BCRP.

Etter en oral dose radioaktiv simvastatin til mennesker ble 13 % av radioaktiviteten utskilt i urin og 60 % i fæces i løpet av 96 timer. Mengden gjenfunnet i fæces representerer absorberte legemiddelekvivalenter utskilt i gallen så vel som uabsorbert legemiddel. Etter en intravenøs injeksjon av β -hydroksysyremetabolitten ble gjennomsnittlig bare 0,3 % av den intravenøse dosen utskilt i urinen som hemmere.

Spesielle pasientgrupper

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-kolesterol-reduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med ezetimib (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Ytterligere en pasient i denne studien (postrenal transplantasjon og 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 $< 30 \text{ ml/min}$) 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 simvastatin, 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 uttalt 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. Myopati 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 bruker ezetimib og statiner samtidig, er det observert noe effekt på leveren ved lav eksponering (< 1 ganger human AUC). Markert økning i leverenzymene (ALAT, ASAT) i mangel av vevsnekrose er observert. Histopatologiske funn i lever (gallegang hyperplasi, akkumulering av pigment, enkjernet celle infiltrasjon og små leverceller) er observert i hunder som bruker ezetimib og simvastatin samtidig. Disse endringene utviklet seg ikke ved doseringsvarighet opptil 14 måneder. Generell bedring av lever funnene ble observert ved avsluttet dosering. Disse funnene var i henhold til funn beskrevet for HMG-CoA-reduktasehemmere eller tilskrives svært lave kolesterolnivå oppnådd i de angrepne hundene.

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

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

Ezetimib

Dyrestudier på kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos 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. Likevel ble det i en ett års studie hos hunder med doser opp til 300 mg/kg/dag, ikke sett noen økning i insidens av cholelithiasis 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.

Langtids karsinogenforsøk med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter og er heller ikke vist å være teratogent hos 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 hos 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 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Rødt jernoksid (E172)
Krysskarmellosenatrium
Mikrokrystallinsk cellulose
Sitronsyremonohydrat
Hypromellose 2910 (3 kapsler)
Propylgallat
Butylhydroksyanisol
Askorbinsyre
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg tablett
Aluminium/aluminium-blisterpakninger.
Pakningsstørrelser: 28, 30, 50, 90, 98 og 100.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg tablett
Aluminium/aluminium-blisterpakninger.
Pakningsstørrelser: 28, 30, 50, 90, 98 og 100.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg tablett
Aluminium/aluminium-blisterpakninger.
Pakningsstørrelser: 28, 30 og 100.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/20 mg: 19-12953
10 mg/40 mg: 19-12954
10 mg/80 mg: 19-12955

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

05.02.2021

10. OPPDATERINGSDATO

02.06.2023