

 20. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amisitela, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31029

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amisitela

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib og 10 mg simvastatin.

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib og 20 mg simvastatin.

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib og 40 mg simvastatin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver 10 mg/10 mg tablet indeholder 51,631 mg lactosemonohydrat.

Hver 10 mg/20 mg tablet indeholder 113,262 mg lactosemonohydrat.

Hver 10 mg/40 mg tablet indeholder 236,524 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

10 mg/10 mg

Lysebrune, melerede, runde, bikonvekse tabletter, 6 mm i diameter uden mærkning på den ene side og mærket "511" på den anden side.

10 mg/20 mg

Lysebrune, melerede, runde, bikonvekse tabletter, 8 mm i diameter uden mærkning på den ene side og mærket "512" på den anden side.

10 mg/40 mg

Lysebrune, melerede, runde, bikonvekse tabletter, 10 mm i diameter uden mærkning på den ene side og mærket "513" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Amisitela er indiceret til at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser (se pkt. 5.1) hos patienter med koronar hjertesygdom (CHD) og akut koronarsyndrom (AKS) i anamnesen, som enten tidligere har været eller ikke tidligere har været i behandling med et statin.

Hyperkolesterolæmi

Amisitela er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos patienter med primær (heterozygot familiær og non-familiær) hyperkolesterolæmi eller kombineret hyperlipidæmi, hvor behandling med et kombinationsprodukt er hensigtsmæssigt:

* Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrollerede på et statin alene
* Patienter, der allerede behandles både med et statin og ezetimib

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)

Amisitela er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos patienter med HoFH. Patienter kan også modtage andre tillægsbehandlinger (f.eks. lavdensitetslipoprotein (LDL)-aferese).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Ikke alle doseringer er mulige med de godkendte styrker af Amisitela.

*Hyperkolesterolæmi*

Patienten skal overholde relevant lipidsænkende diæt og skal fortsætte denne diæt under behandlingen med Amisitela.

Administrationsvejen er oral. Doseringsområdet for Amisitela er 10 mg/10 mg/dag til 10 mg/80 mg/dag om aftenen. Alle doseringer fås ikke nødvendigvis i alle medlemslande. Den typiske dosering er 10 mg/20 mg/dag eller 10 mg/40 mg/dag givet som en enkeltdosis om aftenen. 10 mg/80 mg dosen anbefales kun til patienter med svær hyperkolesterolæmi og med høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, som ikke har opnået behandlingsmålet på lavere doser, og når fordelene forventes at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.1). Der skal tages højde for patientens lavdensitetslipoprotein kolesterol (LDL-C) værdi, risikostatus for koronar hjertesygdom og respons på nuværende kolesterolsænkende terapi, når behandlingen startes eller dosis justeres.

Dosering af Amisitela bør være individuel baseret på den kendte effekt af de forskellige doseringsstyrker af Amisitela (se pkt. 5.1, Tabel 2) samt respons på den nuværende kolesterolsænkende behandling. Eventuelle dosisjusteringer bør foretages med mindst 4 ugers mellemrum. Amisitela kan administreres med eller uden mad. Tabletten bør ikke deles.

*Patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen*

I studiet med risikoreduktion af kardiovaskulære hændelser (IMPROVE-IT) var startdosis 10 mg/40 mg en gang daglig om aftenen. 10 mg/80 mg bør kun anvendes, når fordelene forventes at opveje de potentielle risici.

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi*

Den anbefalede startdosis til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er Amisitela 10 mg/40 mg/dag om aftenen. 10 mg/80 mg bør kun anvendes, når fordelene forventes at opveje de potentielle risici (se ovenfor; pkt. 4.3 og 4.4). Amisitela kan bruges som tillæg til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferese) hos disse patienter, eller hvis sådanne behandlinger ikke er tilgængelige.

Hos patienter, der tager lomitapid samtidig med Amisitela, må dosis af Amisitela ikke overstige 10 mg/40 mg/dag (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

*Samtidig anvendelse af anden medicin*

Administration af Amisitela bør ske enten mere end 2 timer før eller mere end 4 timer efter administration af galdesyrebindende lægemidler.

Hos patienter der tager amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller produkter, der indeholder elbasvir eller grazopevir, samtidig med Amisitela, bør dosis af Amisitela ikke overstige 10 mg/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hos patienter, der tager lipidsænkende doser (≥1 g/dag) af niacin samtidigt med Amisitela, bør dosis af Amisitela ikke overstige 10 mg/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Påbegyndelse af behandling skal foretages af under tilsyn af specialist.

Unge ≥10 år (pubertetsstadie: Drenge: *Tanner Stage II* og derover; piger: Mindst et år efter menarche): Klinisk erfaring hos børn og unge (i alderen 10-17 år) er begrænset. Den sædvanlige anbefalede startdosis er 10 mg/10 mg en gang daglig om aftenen. Det sædvanlige anbefalede doseringsområde er 10 mg/10 mg til højst 10 mg/40 mg/dag (se pkt. 4.4 og 5.2).

Børn <10 år: Amisitela bør ikke anvendes til børn under 10 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2). Der er kun begrænset erfaring hos børn i præpuberteten.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh score 5-6). Behandling med Amisitela anbefales ikke til patienter med moderat (Child-Pugh score 7‑9) eller svær (Child-Pugh score >9) leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering bør ikke være nødvendig hos patienter med mild nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationsrate >60 ml/min/1,73 m2). Hos patienter med kronisk nyresygdom og estimeret glomerulær filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m2 er den anbefalede dosis Amisitela 10 mg/20 mg en gang daglig om aftenen (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Højere doser bør implementeres med forsigtighed.

Administration

Amisitela er til oral administration.

Amisitela kan administreres som en enkeltdosis om aftenen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
* Aktiv leversygdom eller uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser.
* Samtidig administration af potente CYP3A4 hæmmere (lægemidler som øger AUC ca. 5 gange eller mere) (f.eks. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Samtidig administration af gemfibrozil, ciclosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Samtidig administration af lomitapid og doser af Amisitela på >10 mg/40 mg hos patienter med HoFH (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Myopati/rhabdomyolyse

Efter markedsføring har der været rapporteret om tilfælde af myopati og rhabdomyolyse med ezetimib. De fleste af de patienter, der udviklede rhabdomyolyse, fik et statin samtidig med ezetimib. Rhabdomyolyse er imidlertid rapporteret meget sjældent i forbindelse med ezetimib monoterapi og meget sjældent ved tilføjelse af ezetimib til andre lægemidler, som vides at være forbundet med øget risiko for rhabdomyolyse.

Amisitela indeholder simvastatin. Simvastatin kan, i lighed med andre HMG-CoA reduktasehæmmere, af og til forårsage myopati, der manifesterer sig som muskelsmerter, ømhed eller muskelsvaghed med kreatinkinase (CK) over 10 x den øvre normalgrænse (ULN; *Upper Limit of Normal*) Myopati tager sommetider form af rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt sekundært til myoglobinuri. Der er i meget sjældne tilfælde set dødsfald. Risikoen for myopati øges af høje koncentrationer af HMG-CoA reduktasehæmmeraktivitet i plasma (dvs. forhøjet plasmakoncentration af simvastatin og simvastatinsyre), som delvis kan skyldes interagerende lægemidler, som påvirker metaboliseringen af simvastatin og/eller transportveje (se pkt. 4.5).

Som med andre HMG-CoA reduktasehæmmere er risikoen for myopati/rhabdomyolyse dosisrelateret for simvastatin. I en database over kliniske studier, hvor 41.413 patienter blev behandlet med simvastatin, heraf 24.747 (ca. 60 %) inkluderet i studier med en gennemsnitlig opfølgning på mindst 4 år, var incidensen af myopati ca. hhv. 0,03 %, 0,08 % og 0,61 % ved daglig dosering med hhv. 20, 40 og 80 mg. I disse studier blev patienterne fulgt nøje, og nogle interagerende lægemidler blev udelukket.

I et klinisk studie, hvor patienter med myokardieinfarkt i anamnesen blev behandlet med simvastatin 80 mg/dag (gennemsnitlig opfølgning 6,7 år), var incidensen af myopati ca. 1,0 % sammenlignet med 0,02 % for patienter behandlet med 20 mg/dag. Ca. halvdelen af disse myopatitilfælde opstod i løbet af det første behandlingsår. Incidensen af myopati i hvert af de følgende behandlingsår var ca. 0,1 % (se pkt. 4.8 og 5.1).

Risikoen for myopati er større hos patienter, der får Amisitela 10 mg/80 mg sammenlignet med andre statin-baserede behandlinger med lignende LDL-C-sænkende virkning. Derfor bør Amisitela 10 mg/80 mg kun anvendes til patienter med svær hyperkolesterolæmi og med høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, og som ikke har opnået behandlingsmålet med lavere doser, og når fordelene forventes at opveje potentielle risici. Hos patienter, der tager Amisitela 10 mg/80 mg, og som har behov for et interagerende lægemiddel, bør der anvendes en lavere dosis af Amisitela eller et alternativt statin-baseret regime med mindre risiko for lægemiddelinteraktion (se nedenfor: "Måder at reducere risiko for myopati forårsaget af interaktioner med andre lægemidler" samt pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

I IMPROVE-IT-studiet (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) blev 18.144 patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen randomiseret til at få ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg daglig (n = 9.067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9.077). I en median opfølgningsperiode på 6,0 år var incidensen af myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin, hvor myopati blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med kreatinkinase i serum (serum-CK) ≥10 gange ULN eller to på hinanden følgende observationer af CK ≥5 og <10 gange ULN. Incidensen af rhabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin, hvor rhabdomyolyse blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller -smerte med serum-CK ≥10 gange ULN med tegn på nyreskade, ≥5 gange ULN og <10 gange ULN ved to på hinanden følgende hændelser med tegn på nyreskade eller CK ≥10.000 IE/l uden tegn på nyreskade (se pkt. 4.8).

I et klinisk studie, hvor over 9.000 patienter med kronisk nyresygdom blev randomiseret til ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg daglig (n = 4.650) eller placebo (n = 4.620) (gennemsnitlig opfølgning 4,9 år), var incidensen af myopati 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for placebo (se pkt. 4.8).

I et klinisk studie hvor patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom blev behandlet med simvastatin 40 mg/dag (gennemsnitlig opfølgning 3,9 år) var incidensen for myopati 0,05 % for ikke-kinesiske patienter (n = 7367) sammenlignet med 0,24 % for kinesiske patienter (n = 5468). Mens den eneste asiatiske population, der blev undersøgt i denne kliniske undersøgelse, var kinesisk, bør der udvises forsigtighed, når der ordineres ezetimib/simvastatin til asiatiske patienter, og den lavest nødvendige dosis bør anvendes.

Nedsat funktion af transportproteiner
Nedsat funktion af hepatiske OATP-transportproteiner kan give højere systemisk eksponering for simvastatinsyre og øge risikoen for myopati og rhabdomyolyse. Nedsat funktion kan opstå som et resultat af hæmning forårsaget af interagerende lægemidler (f.eks. ciclosporin) eller hos patienter, der er bærere af SLCO1B1 c.521T>C-genotypen.

Patienter der bærer SLCO1B1-genallelen (c.521T>C), der koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har en højere systemisk eksponering for simvastatinsyre og en øget risiko for myopati. Risikoen for myopati i forbindelse med højdosis simvastatin (80 mg) er generelt omkring 1 % uden gentestning. Baseret på resultaterne af SEARCH-studiet, har homozygote C-allelbærere (også kaldet CC), der bliver behandlet med 80 mg en risiko på 15 % for at få myopati inden for et år, mens risikoen for heterozygote C-allelbærere (CT) er 1,5 %. Den tilsvarende risiko er 0,3 % hos patienter, der har den mest almindelige genotype (TT) (se pkt. 5.2). Når det er muligt, bør genotypebestemmelse for tilstedeværelsen af C-allelen overvejes som en del af benefit-risk-vurderingen forud for ordinering af 80 mg simvastatin til enkelte patienter og høje doser undgås til de patienter, der er fundet at være bærere af CC-genotypen. Fravær af dette gen i genotypebestemmelsen udelukker dog ikke, at der stadigvæk kan opstå myopati.

Måling af kreatinkinase

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles efter krævende fysisk udfoldelse eller ved tilstedeværelse af andre plausible grunde til forhøjet CK, da det kan besværliggøre tydning af resultatet. Hvis CK-koncentrationen er steget betydeligt fra baseline (>5 x den øvre normalgrænse), bør koncentrationen måles igen efter 5-7 dage for at bekræfte resultaterne.

Før behandlingen

Når behandling med Amisitela påbegyndes, eller dosis af Amisitela øges, skal alle patienter informeres om risikoen for myopati og instrueres i straks at rapportere alle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med faktorer, der prædisponerer for rhabdomyolyse. For at etablere et reference baseline-niveau, bør CK-niveau måles, inden behandlingen startes i følgende situationer:

* Ældre (alder ≥65 år)
* Kvinde
* Nyreinsufficiens
* Ukontrolleret hypothyroidisme
* Egen eller familiær anamnese af arvelige muskelsygdomme
* Tidligere tilfælde af muskeltoksicitet med et statin eller fibrat
* Alkoholmisbrug.

I disse situationer bør risikoen ved behandlingen overvejes i forhold til de mulige fordele, og klinisk monitorering anbefales. Hvis en patient tidligere har oplevet muskelproblemer i forbindelse med behandling med et fibrat eller et statin, bør behandling med et statinholdigt lægemiddel (som f.eks. Amisitela) kun igangsættes med forsigtighed. Hvis CK-koncentrationen er betydeligt forhøjet ved baseline (>5 x den øvre normalgrænse), bør behandling ikke iværksættes.

Under behandlingen

Hvis der opstår muskelsmerter, -svaghed eller -kramper under behandling med Amisitela, bør patientens CK- koncentration måles. Hvis niveauet er betydeligt forhøjet (>5 x den øvre normalgrænse), og anstrengende udfoldelse ikke har fundet sted, bør behandlingen seponeres. Hvis muskelsymptomerne er alvorlige og giver daglig ubehag, selvom CK- koncentrationen er <5 x den øvre normalgrænse, kan seponering overvejes. Hvis der af nogen anden grund mistænkes myopati, bør behandlingen seponeres.

Der er i meget sjældne tilfælde beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM kendetegnet ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som begge vedvarer på trods af seponering af statinbehandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis symptomerne forsvinder, og CK-koncentrationen vender tilbage til det normale, kan det overvejes at genintroducere Amisitela eller introducere et andet statinholdigt lægemiddel på laveste dosis og under tæt monitorering.

En højere hyppighed af myopati er set hos patienter, der er titreret til 80 mg simvastatin (se pkt. 5.1). Periodiske målinger af CK anbefales, da de kan være nyttige til at identificere subkliniske tilfælde af myopati. Der er imidlertid ingen garanti for, at en sådan monitorering kan forhindre myopati.

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). [Produktnavn] bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

Behandling med Amisitela bør stoppes midlertidigt et par dage før et planlagt større kirurgiskindgreb, og hvis der indtræffer en større medicinsk eller kirurgisk sygdom.

*Måder at reducere risiko for myopati forårsaget af interaktioner med andre lægemidler (se også pkt. 4.5)*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges signifikant ved samtidig brug af ezetimib/simvastatin og potente CYP3A4 hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat), samt ciclosporin, danazol og gemfibrozil. Anvendelse af disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Da Amisitela indeholder simvastatin, øges risikoen for myopati og rhabdomyolyse også ved samtidig brug af andre fibrater, lipidsænkende doser (≥1 g/dag) af niacin eller ved samtidig brug af amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem med visse doser af Amisitela (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati inkl. rhabdomyolyse kan øges ved samtidig administration af Amisitela og fusidinsyre. Hos patienter med HoFH kan risikoen være forhøjet ved samtidig anvendelse af lomitapid og Amisitela (se pkt. 4.5).

På grund af CYP3A4 hæmning er brug af Amisitela sammen med itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Hvis behandling med potente CYP3A4-hæmmere (lægemidler der øger AUC ca. 5 gange eller mere) er uundgåelig, skal brugen af Amisitela stoppes (og anvendelse af et alternativt statin overvejes) under denne behandling. Derudover skal der udvises forsigtighed, når Amisitela kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4 hæmmere: fluconazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig indtagelse af Amisitela og grapefrugtjuice skal undgås.

Simvastatin må ikke administreres sammen med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller inden for 7 dage efter seponering af fusidinsyre. Hos patienter, hvor anvendelse af systemisk fusidinsyre anses for at være livsvigtig, skal statinbehandlingen seponeres under hele behandlingen med fusidinsyre. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder nogle dødsfald) hos patienter, der har fået fusidinsyre og statiner i kombination (se pkt. 4.5). Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever symptomer på muskelsvækkelse, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandling kan genetableres syv dage efter den sidste dosis fusidinsyre. I ganske særlige tilfælde, hvor der er behov for forlænget systemisk behandling med fusidinsyre, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal der tages stilling til behovet for samtidig administration af Amisitela og fusidinsyre i det konkrete tilfælde og under tæt lægelig overvågning.

Samtidig brug af ezetimib/simvastatin i højere doser end 10 mg/20 mg/dag og lipidsænkende doser (≥1 g/dag) af niacin skal undgås, medmindre de kliniske fordele skønnes at opveje den øgede risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.5).

Sjældne tilfælde af myopati/rhabdomyolyse er blevet associeret med samtidig administration af HMG-CoA reduktasehæmmere og lipidmodificerende doser (≥1 g/dag) af niacin (nicotinsyre), som hver især kan forårsage myopati, hvis de gives alene.

I et klinisk studie (gennemsnitlig opfølgning 3,9 år) med patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom og med velkontrollerede værdier af lavdensitetslipoprotein kolesterol (LDL-C) niveauer på simvastatin 40 mg/dag med eller uden ezetimib 10 mg, var der ingen inkrementel fordel i forhold til de kardiovaskulære resultater ved tillæg af lipidmodificerede doser (≥1 g/dag) af niacin (nicotinsyre). Læger, som overvejer kombinationsterapi med simvastatin og lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin, bør derfor grundigt afveje mulige fordele og risici og omhyggeligt monitorere patienterne for tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed især i de første måneder af behandlingen, og når dosis af hvert lægemiddel øges.

Yderligere, var forekomsten af myopati i dette studie cirka 0,24 % hos kinesiske patienter der fik simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg sammenlignet med 1,24 % hos kinesiske patienter, der fik simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg sammen med nicotinsyre/laropiprant 2000 mg/40 mg med modificeret udløsning. Da den eneste asiatiske population der blev undersøgt i dette kliniske studie var kinesisk, og fordi forekomsten af myopati er højere hos kinesiske end hos ikke-kinesiske patienter, er samtidig administration af Amisitela og lipidmodificerede doser (≥1 g/dag) af niacin (nicotinsyre) ikke anbefalet hos asiatiske patienter.

Acipimox er strukturmæssigt relateret til niacin. Selvom acipimox ikke er blevet undersøgt, kan risikoen for muskelrelaterede toksiske virkninger være de samme som for niacin.

Samtidig brug af ezetimib/simvastatin i højere doser end 10 mg/20 mg/dag og amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem skal undgås. Hos patienter med HoFH frarådes samtidig brug af Amisitela i doser højere end 10 mg/40 mg daglig og lomitapid (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Patienter, der tager anden medicin med moderat hæmmende virkning på CYP3A4 i terapeutiske doser samtidig med Amisitela, især ved højere Amisitela doser, kan have en øget risiko for myopati. Når Amisitela administreres sammen med en moderat CYP3A4-hæmmer (lægemidler der øger AUC ca. 2-5 gange), kan dosisjustering være nødvendig. For visse moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. diltiazem, anbefales en maksimumdosis på 10 mg/20 mg Amisitela (se pkt. 4.2).

Simvastatin er et substrat af brystcancer-resistent protein (BCRP)-efflukstransportøren. Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan medføre øget plasmakoncentration af simvastatin og en øget risiko for myopati. Derfor skal dosisjustering af simvastatin overvejes afhængigt af den ordinerede dosis. Samtidig administration af elbasvir og grazoprevir sammen med simvastatin er ikke undersøgt. **Dosis af Amisitela må imidlertid ikke overstige 10 mg/20 mg daglig hos patienter, som er i samtidig behandling med lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir** (se pkt. 4.5).

Sikkerhed og virkning af samtidig administration af ezetimib/simvastatin og fibrater er ikke undersøgt. Der er øget risiko for myopati, når simvastatin anvendes sammen med fibrater (især gemfibrozil). Derfor er samtidig brug af Amisitela og gemfibrozil kontraindiceret (se pkt. 4.3) og samtidig anvendelse af andre fibrater anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Daptomycin

Der er rapporteret tilfælde af myopati og/eller rhabdomyolyse ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og daptomycin. Der skal udvises forsigtighed, når HMG-CoA-reduktasehæmmere ordineres sammen med daptomycin, da begge lægemidler kan forårsage myopati og/eller rhabdomyolyse, når de gives alene. Det bør overvejes at afbryde behandlingen med Amisitela midlertidigt hos patienter, der tager daptomycin, medmindre fordelen ved samtidig administration opvejer risikoen. Se produktresuméet for daptomycin for at få yderligere oplysninger om denne potentielle interaktion med HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og for yderligere vejledning med hensyn til monitorering (se pkt. 4.5).

Leverenzymer

I kontrollerede co-administrationsstudier med patienter, der fik ezetimib og simvastatin, er der set efterfølgende stigninger (≥3 x den øvre normalgrænse) i transaminaserne (se pkt. 4.8).

I IMPROVE-IT-studiet blev 18.144 patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen randomiseret til at få ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg daglig (n = 9.067) eller simvastatin 40 mg daglig (n = 9.077). I en median opfølgningsperiode på 6,0 år var incidensen af vedvarende transaminasestigninger (≥3 x ULN) 2,5 % for Amisitela og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.8).

I et kontrolleret klinisk studie, hvor over 9.000 patienter med kronisk nyresygdom blev randomiseret til behandling med ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg daglig (n = 4.650) eller placebo (n = 4.620) (gennemsnitlig opfølgning 4,9 år), var incidensen af vedvarende transaminasestigning (>3 x ULN) 0,7 % for ezetimib/simvastatin og 0,6 % for placebo (se pkt. 4.8).

Det anbefales at udføre leverfunktionsprøver på alle patienter, før behandling med Amisitela påbegyndes, og derefter når det er klinisk indiceret. Patienter titreret til 10 mg/80 mg dosis bør yderligere have udført leverfunktionsprøve før titreringen, 3 måneder efter titrering op til 10 mg/80 mg, og periodisk derefter (f.eks. halvårligt) det første år, der behandles. Særlig opmærksomhed skal udvises over for patienter, som udvikler forhøjede serumtransaminase-koncentrationer, og hos disse patienter bør transaminasebestemmelser gentages med det samme og derefter foretages hyppigere. Hvis transaminase­koncentrationerne viser tegn på progression, specielt hvis de stiger til 3 gange den øvre normale grænseværdi, og forhøjelserne er vedvarende, bør behandlingen seponeres. Bemærk at ALAT kan stamme framusklerne, og derfor kan ALAT, hvis det stiger samtidig med CK, indicere myopati (se ovenfor "Myopati/rhabdomyolyse").

Efter markedsføring er der rapporteret om letal og ikke-letal leverinsufficiens hos patienter, der tager statiner, herunder simvastatin. Hvis der opstår alvorlig leverskade med kliniske symptomer og/eller hyperbilirubinæmi eller gulsot under behandling med Amisitela, skal behandlingen straks afbrydes. Hvis anden ætiologi ikke findes, må behandling med Amisitela ikke genoptages.

Amisitela bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som indtager store mængder alkohol.

Nedsat leverfunktion

Amisitela anbefales ikke til patienter med moderat til svær leverinsufficiens, da effekten af den øgede ezetimib-eksponering ikke kendes (se pkt. 5.2)*.*

Diabetes mellitus

Der er visse tegn på, at statiner som klasse øger blodsukkeret og hos nogle patienter, med høj risiko for fremtidig diabetes, kan fremkalde hyperglykæmi i en grad, som kræver formel diabetesbehandling. Denne risiko opvejes dog af reduktionen af den vaskulære risiko medstatiner, og bør ikke være en begrundelse for at seponere statinbehandling. Patienter i risikogruppen (fasteglukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension) bør monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til lokale retningslinjer.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin hos patienter i alderen 10-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er blevet vurderet i et kontrolleret klinisk studie hos unge drenge (*Tanner Stage II* eller derover) og hos piger mindst et år efter menarche.

I dette begrænsede, kontrollerede studie var der generelt ingen påviselig virkning på vækst eller kønsmodenhed hos unge drenge eller piger eller på længden af menstruationscyklus hos piger. Ezetimibs virkning på vækst og kønsmodenhed i en behandlingsperiode på >33 uger er dog ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sikkerhed og virkning ved samtidig administration af ezetimib og simvastatin i doser på over 40 mg er ikke undersøgt hos patienter i alderen 10-17 år.

Ezetimib er ikke undersøgt hos patienter under 10 år eller hos piger før menarche (se pkt. 4.2 og 4.8).

Langtidsvirkningen af behandling med ezetimib hos patienter under 17 år til reduktion af morbiditet og mortalitet i voksenalderen er ikke undersøgt.

Fibrater

Sikkerhed og effekt af ezetimib administreret samtidig med fibrater er ikke fastlagt (se ovenfor samt pkt. 4.3 og 4.5).

Antikoagulantia

Hvis Amisitela føjes til warfarin, en anden coumarin antikoagulant, eller fluindion bør International Normalised Ratio (INR) monitoreres på behøring vis. (se pkt. 4.5).

Interstitiel lungesygdom

Der har med nogle statiner, herunder simvastatin, været rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom, især ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). De første tegn kan være dyspnø, tør hoste og generel helbredsforringelse (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at patienten har udviklet interstitiel lungesygsom, skal behandling med Amisitela seponeres.

Amisitela indeholder lactose og natrium

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Flere mekanismer kan bidrage til potentielle interaktioner med HMG Co-A reduktasehæmmere. Lægemidler eller naturlægemidler som hæmmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller transportveje (f.eks. OATP1B) kan øge koncentrationen af simvastatin og simvastatinsyre i plasma og kan medføre øget risiko for myopati/rhabdomyolyse.

**Se produktinformationen om ordination af alle samtidigt administrerede lægemidler for at få yderligere oplysninger om deres potentielle interaktioner med simvastatin og/eller muligheden for forandring af enzymer eller transportproteiner samt mulige justeringer af dosis og doseringsregimer.**

Farmakodynamiske interaktioner

*Interaktioner med lipidsænkende lægemidler, der kan forårsage myopati, når de gives alene*

Risikoen for myopati, inkl. rhabdomyolyse, er øget ved samtidig brug af simvastatin og fibrater. Derudover er der en farmakokinetisk interaktion mellem simvastatin og gemfibrozil, hvilket forårsager øget plasmakoncentration af simvastatin (se nedenfor "Farmakokinetiske interaktioner" samt pkt. 4.3 og 4.4). Sjældne tilfælde af myopati/rhabdomyolyse er blevet associeret med samtidig brug af simvastatin og lipid-modificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (se pkt. 4.4).

Fibrater kan øge udskillelsen af kolesterol i galden, hvilket kan føre til cholelithiasis. I et præklinisk studie med hunde, øgede ezetimib kolesterolindholdet i galden (se pkt. 5.3). Selvom relevansen af dette prækliniske resultat for mennesker ikke kendes, anbefales samtidig anvendelse af Amisitela og fibrater ikke (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Anbefalinger for samtidig brug af interagerende stoffer er opsummeret i nedenstående tabel (yderligere information findes i pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

**Interaktioner associeret med øget risiko for myopati/rhabdomyolyse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Interagerende stoffer** | **Anbefalinger** |
| Potente CYP3A4-hæmmere, f.eks.ItraconazolKetoconazolPosaconazolVoriconazolErythromycinClarithromycinTelithromycinHiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir)BoceprevirTelapravirNefazodonCobicistatCiclosporinDanazolGemfibrozil | Kontraindiceret sammen med Amisitela |
| Andre fibraterFusidinsyre | Anbefales ikke sammen med Amisitela |
| Niacin (nicotinsyre) (≥1 g/dag) | Anbefales ikke sammen med Amisitela hos asiatiske patienter |
| AmiodaronAmlodipinVerapamilDiltiazemNiacin (≥1 g/dag)ElbasvirGrazoprevir | Må ikke overstige 10 mg/20 mg Amisitela pr. dag |
| Lomitapid | Må ikke overstige 10 mg/40 mg Amisitela daglig til patienter med HoFH. |
| Daptomycin | Det bør overvejes at afbryde behandlingen med Amisitela midlertidigt hos patienter, der tager daptomycin, medmindre fordelen ved samtidig administration opvejer risikoen (se pkt. 4.4) |
| Ticagrelor | Doser større end 10/40 mg Amisitela daglig anbefales ikke |
| Grapefrugtjuice | Undgå grapefrugtjuice sammen med Amisitela |

**Effekt af anden medicin på Amisitela**

Amisitela

*Niacin*

I et studie med 15 raske forsøgspersoner resulterede samtidig administration af ezetimib/simvastatin (10 mg/20 mg daglig i 7 dage) og Niaspan tabletter med modificeret udløsning (1.000 mg i 2 dage og 2.000 mg i 5 dage efterfulgt af en morgenmad med lavt fedtindhold) i en lille stigning i de gennemsnitlige AUC-værdier for niacin (22 %) og nicotinurinsyre (19 %). I detsamme studiesteg de gennemsnitlige AUC-værdier let for ezetimib (9 %), total ezetimib (26 %), simvastatin (20 %) og simvastatinsyre (35 %) ved samtidig administration af Niaspan (se pkt. 4.2 og 4.4).

Interaktionsstudier med højere doser af simvastatin er ikke blevet undersøgt.

Ezetimib

*Antacida*

Samtidig administration af antacida nedsatte absorptionshastigheden af ezetimib, men påvirkede ikke biotilgængeligheden af ezetimib. Denne nedsatte absorptionshastighed anses ikke for at være klinisk signifikant.

*Cholestyramin*

Samtidig behandling med cholestyramin nedsatte middelarealetunder kurven (AUC) af total-ezetimib (ezetimib + ezetimibglucuronid) med ca. 55 %. Den trinvise lavdensitetslipoprotein kolesterol (LDL‑C) reduktion opnået ved tillæg af ezetimib/simvastatin til cholestyramin kan mindskes ved denne interaktion (se pkt. 4.2).

*Ciclosporin*

I et studie med otte nyretransplanterede patienter, med en kreatininclearance på >50 ml/min ved en stabil ciclosporindosis, gav en enkelt 10 mg dosis ezetimib en 3,4 gange (strækkende sig over 2,3 til 7,9 gange) stigning i det gennemsnitlige AUC for total ezetimib sammenlignet med en rask kontrolgruppe i et andet studie (n = 17), der kun fik ezetimib. I et andet studie viste en nyretransplanteret patient, der havde alvorlig nyreinsufficiens, og som fik ciclosporin samt flere andre lægemidler, en 12 gange højere eksponering over for total-ezetimib sammenlignet med tilsvarende kontroller, der kun fik ezetimib. I et cross-over studie over to perioder med tolv raske frivillige resulterede daglig administration af 20 mg ezetimib i 8 dage sammen med en enkel 100 mg dosis ciclosporin på dag 7 i en gennemsnitlig stigning på 15 % i ciclosporin AUC (strækkende sig fra 10 % reduktion til 51 % stigning) sammenlignet med en enkelt 100 mg dosis ciclosporin alene. Et kontrolleret studie af effekten af samtidigt administreret ezetimib på ciclosporin-eksponering hos nyretransplanterede patienter er ikke udført. Samtidig administration af Amisitela og ciclosporin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Fibrater*

Samtidig behandling med fenofibrat eller gemfibrozil øgede koncentrationen af total-ezetimib henholdsvis ca. 1,5 og 1,7 gange. Selvom disse stigninger ikke vurderes at være klinisk signifikante er co-administration af Amisitela og gemfibrozil kontraindiceret, og co-administration anbefales ikke sammen med andre fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4).

Simvastatin

Simvastatin er et cytochrom P4503A4 substrat. Under behandling med simvastatin øger potente cytochrom P4503A4 hæmmere, risikoen for myopati og rhabdomyolyse ved at øge koncentrationen af HMG-CoA reduktasehæmmende aktivitet i plasma. Sådanne hæmmere omfatter itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telapravir, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat. Samtidig administration af itraconazol resulterede i en mere end 10 gange større eksponering over for simvastatinsyre (den aktive β-hydroxysyre metabolit). Telithromycin forårsagede en 11 gange større eksponering over for simvastatinsyre.

Samtidig administration af itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telapravir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat er kontraindiceret tillige med gemfibrozil, ciclosporin og danazol (se pkt. 4.3). Hvis behandling med potente CYP3A4-hæmmere (lægemidler der øger AUC ca. 5 gange eller mere) ikke kan undgås, skal behandlingen med Amisitela seponeres under denne behandling (og anvendelse af et alternativt statin overvejes). Der skal udvises forsigtighed, når Amisitela kombineres med andre mindre potente CYP3A4 hæmmere, som fluconazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Ticagrelor*

Samtidig administration af simvastatin og ticagrelor øgede simvastatins Cmax med 81 % og AUC med 56 % og øgede simvastatinsyres Cmax med 64 % og AUC med 52 % med nogle enkeltstående forøgelser svarende til det dobbelte og tredobbelte. Samtidig administration af ticagrelor og simvastatindoser på mere end 40 mg daglig kan forårsage simvastatinbivirkninger og skal afvejes mod potentielle fordele. Simvastatin havde ingen virkning på plasmaniveauerne af ticagrelor. Ticagrelor bør ikke anvendes samtidig med simvastatindoser over 40 mg.

*Fluconazol*

Sjældne tilfælde af rhabdomyolyse associeret med samtidig administration af simvastatin og fluconazol er blevet indberettet (se pkt. 4.4).

*Ciclosporin*

Risikoen for myopati/rhabdomyolyse øges ved samtidig indgift af ciclosporin og Amisitela; derfor er anvendelse sammen med ciclosporin kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4). Selvom mekanismen ikke er forstået fuldt ud, har ciclosporin vist at øge AUC for HMG-CoA reduktasehæmmere. Øgningen i AUC for simvastatinsyre skyldes formodentlig delvis hæmning af CYP3A4 og/eller OATP1B1.

*Danazol*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse forøges ved samtidig administration af danazol og Amisitela; derfor er anvendelse sammen med danazol kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Gemfibrozil*

Gemfibrozil øger AUC for simvastatinsyre 1,9 gange, muligvis på grund af hæmning af glucoronideringen og/eller OATP1B1 (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig administration af gemfibrozil er kontraindiceret.

*Fusidinsyre*

Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan øges ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaktion (farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller begge) er endnu ikke kendt. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder enkelte dødsfald) hos patienter, der har fået denne kombination. Samtidig administration af denne kombination kan medføre øget plasmakoncentration af begge lægemidler.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med Amisitela seponeres under behandlingen med fusidinsyre (se pkt. 4.4).

*Amiodaron*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse er øget ved brug af amiodaron samtidig med simvastatin (se pkt. 4.4). I et klinisk studie blev der rapporteret om myopati hos 6 % af de patienter, der både fik 80 mg simvastatin og amiodaron. Derfor bør dosis af Amisitela ikke overstige 10 mg/20 mg daglig hos patienter, der samtidigt får amiodaron.

*Calciumkanalblokkere*

* *Verapamil:* Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af verapamil og simvastatin 40 mg eller 80 mg (se pkt. 4.4). I et farmakokinetisk studie resulterede samtidig administration af simvastatin og verapamil i en øgning af eksponeringen over for simvastatinsyre på 2,3 gange. Dette skyldes formodentlig delvist en hæmning af CYP3A4. Derfor bør dosis af Amisitela ikke overstige 10/20 mg daglig hos patienter, der samtidig behandles med verapamil.
* *Diltiazem:* Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af diltiazem og simvastatin 80 mg (se pkt. 4.4). I et farmakokinetisk studie resulterede samtidig administration af simvastatin og diltiazem i en øgning af eksponeringen over for simvastatinsyre på 2,7 gange. Dette er formodentlig på grund af hæmning af CYP3A4. Derfor bør dosis af Amisitela ikke overstige 10 mg/20 mg daglig hos patienter, der samtidig behandles med diltiazem.
* *Amlodipin:* Patienter, der behandles med amlodipin samtidigt med simvastatin, har en øget risiko for myopati. I et farmakokinetisk studie resulterede samtidig administration af amlodipin i en øgning af eksponeringen over for simvastatinsyre på 1,6 gange. Derfor bør dosis af Amisitela ikke overstige 10 mg/20 mg daglig hos patienter, der samtidigt behandles med amlodipin.

*Lomitapid*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse kan være forhøjet ved samtidig administration af lomitapid og simvastatin (se pkt. 4.3 og 4.4). Hos patienter med HoFH må dosis af Amisitela derfor ikke overstige 10 mg/40 mg daglig for patienter, der samtidigt behandles med lomitapid.

*Moderate hæmmere af CYP3A4*

Patienter, der tager andre lægemidler med moderat hæmmende virkning på CYP3A4 samtidig med Amisitela, især ved højere doser af Amisitela, kan have øget risiko for myopati (se pkt. 4.4).

*Hæmmere af transportproteinet OATP1B1*

Simvastatinsyre er et substrat af transportproteinet OATP1B1. Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer transportproteinet OATP1B1, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af simvastatinsyre og øget risiko for myopati (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Hæmmere af brystcancer-resistent protein (BCRP)*

Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer BCRP, herunder lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir, kan medføre forhøjet plasmakoncentration af simvastatin og en øget risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Grapefrugtjuice*

Grapefrugtjuice hæmmer cytochrom P450 3A4. Samtidigt indtag af store mængder (over 1 liter daglig) grapefrugtjuice og simvastatin resulterede i en øgning af eksponeringen over for simvastatinsyre på 7 gange. Indtag af 240 ml grapefrugtjuice om morgenen og simvastatin om aftenen resulterede i en 1,9 gange større eksponering. Indtag af grapefrugtjuice under behandling med Amisitela bør derfor undgås.

*Colchicin*

Der er rapporteret om myopati og rhabdomyolyse ved samtidig brug af colchicin og simvastatin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Tæt klinisk monitorering af de patienter, der tager denne kombination, tilrådes.

*Rifampicin*

Da rifampicin er en potent CYP3A4-inducer, kan patienter, der er i langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. behandling af tuberkulose) opleve manglende virkning af simvastatin. I et farmakokinetisk studie med raske frivillige var arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) for simvastatinsyre faldet med 93 % ved samtidig brug af rifampicin.

*Niacin*

Der er set tilfælde af myopati/rhabdomyolyse, når simvastatin er blevet administreret sammen med lipid-modificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (se pkt. 4.4).

*Daptomycin*

Risikoen for myopati og/eller rhabdomyolyse kan øges ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.4).

**Effekt af Amisitela på andre lægemidlers farmakokinetik**

Ezetimib

I prækliniske studier er ezetimib ikke vist at inducere cytochrom P450 lægemiddelmetaboliserende enzymer. Der er ikke blevet observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem ezetimib og lægemidler, som vides at blive metaboliseret af cytochrom P450, 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller N-acetyltransferase.

*Antikoagulantia*

Samtidig administration af ezetimib (10 mg en gang daglig) havde ingen signifikant effekt på biotilgængeligheden af warfarin og protrombintiden i et studie med tolv raske voksne mænd. Efter markedsføring er der imidlertid rapporteret om øget INR (*International Normalized Ratio*) hos patienter, hvor ezetimib blev tilføjet til warfarin eller fluindion. Hvis Amisitela føjes til warfarin, en anden coumarin antikoagulant eller fluindion bør INR monitoreres passende (se pkt. 4.4).

Simvastatin

Simvastatin har ikke en hæmmende effekt på cytochrom P450 3A4. Derfor forventes det ikke, at simvastatin påvirker plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres via cytochrom P450 3A4.

*Orale antikoagulantia*

I to kliniske studier, et med raske frivillige og et med patienter med hyperkolesterolæmi, forstærkede 20-40 mg simvastatin effekten af coumarin antikoagulantia i mindre grad. Protrombintiden, angivet i INR, steg fra *baseline* på 1,7 til 1,8 og fra 2,6 til 3,4 i hhv. studiet med raske frivillige og studiet med patienter. Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af forhøjet INR. Hos patienter, der tager coumarin antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes, før behandlingen med Amisitela indledes og hyppigt under opstart af behandlingen for at sikre, at der ikke sker nogen signifikant ændring i protrombintiden. Når der er vist en stabil protrombintid, kan protrombintiden herefter monitoreres med de intervaller, der almindeligvis anbefales til patienter, der behandles med coumarin antikoagulantia. Hvis dosis af Amisitela ændres eller behandlingen seponeres, skal samme procedure gentages.

Simvastatin-behandling er ikke blevet associeret med blødning eller ændringer i protrombintiden hos patienter, der ikke er i behandling med antikoagulantia.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Atherosclerose er en kronisk proces, og normalt vil seponering af lipidsænkende lægemidler under graviditet ikke have nogen særlig virkning på langtidsrisici forbundet med primær hyperkolesterolæmi.

*Amisitela*

Amisitela er kontraindiceret under graviditet. Der er ikke tilgængelige kliniske data på brug af ezetimib/simvastatin under graviditet. Dyrestudier på kombinationsbehandling har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

*Simvastatin*

Sikkerheden af simvastatin hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Der er ikke udført kontrollerede kliniske studier med simvastatin hos gravide kvinder. Der er modtaget sjældne rapporter om medfødte defekter efter intrauterin eksponering for HMG-CoA reduktasehæmmere. I en analyse af ca. 200 prospektivt fulgte graviditeter, hvor der i det første trimester havde været eksponering for simvastatin eller anden nært beslægtet HMG-CoA reduktasehæmmer, var incidensen af medfødte anomalier dog sammenlignelig med den, der ses i befolkningen i almindelighed. Dette antal graviditeter var statistisk set tilstrækkeligt til at udelukke en 2,5 gange eller større øgning i medfødte anomalier i forhold til baggrundsincidensen.

Selvom der ikke er noget bevis for, at incidensen af medfødte anormaliteter hos børn af patienter, der tager simvastatin eller en andet nært beslægtet HMG-CoA hæmmer, er forskellig fra den, der ses i resten af befolkningen, kan simvastatinbehandling af moderen reducere fostrets mevalonatniveau, som er en prækursor for biosyntesen af kolesterol. Derfor må Amisitela ikke anvendes til gravide kvinder, kvinder der ønsker at blive gravide eller mistænker graviditet. Behandling med Amisitela skal seponeres under graviditet, eller indtil det er vist, at kvinden ikke er gravid (se pkt. 4.3).

*Ezetimib*

Der findes ingen kliniske data om brug af ezetimib under graviditet.

Amning

Amisitela er kontraindiceret under amning. Undersøgelser med rotter har vist, at ezetimib udskilles i modermælken. Det vides ikke, om de aktive stoffer i Amisitela udskilles i human modermælk (se pkt. 4.3).

Fertilitet

*Ezetimib*

Der foreligger ingen data fra kliniske studier om indvirkningen af ezetimib på fertilitet hos mennesker. Ezetimib havde ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

*Simvastatin*

Der foreligger ingen data fra kliniske studier om indvirkningen af simvastatin på fertilitet hos mennesker. Simvastatin havde ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Dog skal det ved kørsel og maskinbetjening tages i betragtning, at der har været rapporter om svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Samtidig administration af ezetimib og simvastatin er evalueret med henblik på sikkerhed hos ca. 12.000 patienter i kliniske studier.

Følgende bivirkninger blev observeret i kliniske studier af ezetimib/simvastatin hos patienter behandlet med ezetimib/simvastatin (n = 2.404) og med en større forekomst end placebo (n = 1.340), hos patienter behandlet med ezetimib/simvastatin (n = 9.595) og med en større forekomst end statiner administreret alene (n = 8.883), i kliniske studier af ezetimib eller simvastatin og/eller rapporteret efter markedsføring af ezetimib/simvastatin eller ezetimib eller simvastatin. Disse bivirkninger er vist i Tabel 1 efter systemorganklasse og hyppighed.

Hyppigheden af bivirkninger er angivet i følgende rækkefølge: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 og <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 og <1/100), Sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1 Bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**Hyppighed | **Bivirkning** |
| **Blod og lymfesystem** |  |
| Ikke kendt | Trombocytopeni, anæmi |
| **Immunsystemet** |  |
| Meget sjælden | Anafylaksi |
| Ikke kendt | Overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Ikke kendt | Nedsat appetit |
| **Psykiske forstyrrelser**  |  |
| Ikke almindelig | Søvnproblemer, søvnløshed |
| Ikke kendt | Depression |
| **Nervesystemet** |  |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| Ikke kendt | Perifer neuropati, nedsat hukommelse, myasthenia gravis |
| **Øjne** |  |
| Sjælden | Sløret syn, nedsat syn |
| Ikke kendt | Okulær myasteni |
| **Vaskulære sygdomme** |  |
| Ikke kendt | Hedeture, hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
| Ikke kendt | Hoste, dyspnø, interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.4) |
| **Mave-tarm-kanalen**  |  |
| Ikke almindelig | Abdominalsmerter, abdominalgener, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, flatulens, kvalme, opkastning, abdominal distension, diarré, tør mund, gastroøsofageal reflukssygdom |
| Ikke kendt | Obstipation, pankreatit, gastrit |
| **Lever og galdeveje** |  |
| Ikke kendt | Hepatitis/gulsot, letal og ikke-letal leversvigt, cholelithiasis, cholecystitis |
| **Hud og subkutane væv**  |  |
| Ikke almindelig | Pruritus, udslæt, nældefeber |
| Meget sjælden | Lichenoidt lægemiddeludslæt |
| Ikke kendt | Alopeci, erythema multiforme, angioødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  |  |
| Almindelig | Myalgi |
| Ikke almindelig | Artralgi, muskelspasmer, muskelsvaghed, muskuloskeletalt ubehag, nakkesmerter, smerter i ekstremiteterne, rygsmerter, muskuloskeletale smerter |
| Meget sjælden | Muskelruptur |
| Ikke kendt | Muskelkramper; myopati\* (inklusive myositis), rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt (se pkt. 4.4), tendinopati, undertiden kompliceret af ruptur, immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM)\*\* |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |
| Meget sjælden | Gynækomasti |
| Ikke kendt | Erektil dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
| Ikke almindelig | Asteni, brystsmerter, træthed, utilpashed, perifere ødemer |
| Ikke kendt | Smerter |
| **Undersøgelser** |  |
| Almindelig | Forhøjet ALAT og/eller ASAT, forhøjet CK i blodet |
| Ikke almindelig | Forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet urinsyre i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet INR-værdi, tilstedeværelse af protein i urinen, vægttab |
| Ikke kendt | Forhøjet alkalisk fosfatase, unormale leverfunktionsprøver |

\* I et klinisk forsøg var myopati almindeligt forekommende hos patienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med patienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % vs. 0,02 %) (se pkt. 4.4 og 4.5).

\*\* Der har meget sjældent været rapporteret om immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati, under eller efter behandling med nogle statiner. IMNM er klinisk karakteriseret ved: vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som varer ved trods afbrydelse af statinbehandling, muskelbiopsi, der viser nekrotiserende myopati uden signifikant inflammation, bedring med immunsuppressive midler (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

I et studie med unge (i alderen 10-17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (n = 248) blev der hos 3 % (4 patienter) af ezetimib/simvastatin-patienterne set stigninger i ALAT og/eller ASAT (≥3x den øvre normalgrænse, gentagende) sammenlignet med 2 % (2 patienter) i den gruppe, der fik simvastatin monoterapi; disse tal var henholdsvis 2 % (2 patienter) og 0 % mht. stigning i CPK (≥ 10x den øvre normalgrænse). Der blev ikke rapporteret om tilfælde af myopati.

Dette studie var ikke egnet til sammenligning af sjældne bivirkninger.

Patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen

I IMPROVE-IT-studiet (se pkt. 5.1) med 18.144 patienter, der blev behandlet med enten ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9.067; hvoraf 6 % blev optitreret til ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n = 9.077; hvoraf 27 % blev optitreret til simvastatin 80 mg), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige i en median opfølgningsperiode på 6,0 år*.* Seponeringshyppigheden på grund af bivirkninger var 10,6 % for patienter, der blev behandlet med ezetimib/simvastatin, og 10,1 % for patienter, der blev behandlet med simvastatin. Incidensen af myopati var 0,2 % for ezetimib/simvastatin og 0,1 % for simvastatin, hvor myopati blev defineret som uforklarlig muskelsvaghed eller ‑smerte med serum-CK ≥10 gange ULN eller to på hinanden følgende observationer af CK ≥5 og <10 gange ULN. Incidensen af rhabdomyolyse var 0,1 % for ezetimib/simvastatin og 0,2 % for simvastatin, hvor rhabdomyolyse blev defineret som uforklarlig muskel­svaghed eller ‑smerte med serum-CK ≥10 gange ULN med tegn på nyreskade, ≥5 gange ULN og <10 gange ULN ved to på hinanden følgende hændelser med tegn på nyreskade eller CK ≥10.000 IE/l uden tegn på nyreskade. Incidensen af vedvarende transaminase­stigninger (≥3 x ULN) var 2,5 % for ezetimib/simvastatin og 2,3 % for simvastatin (se pkt. 4.4).Galdeblærerelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 3,1 % *versus* 3,5 % af patienterne, som blev allokeret til hhv. Amisitela og simvastatin. Incidensen af hospitalsindlæggelser pga. kolecystektomi var 1,5 % i begge behandlingsgrupper. Cancer (defineret som en hvilken som helst ny malignitet) blev diagnosticeret i løbet af studiet hos hhv. 9,4 % *versus* 9,5 %.

Patienter med kronisk nyresygdom

I SHARP-studiet (*Study of Heart and Renal Protection*) (se pkt. 5.1), hvor over 9.000 patienter blev behandlet med ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg daglig (n = 4.650) eller placebo (n = 4.620), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige i den mediane opfølgningsperiode på 4,9 år. I dette studie blev kun registreret alvorlige bivirkninger samt seponering pga. forekomne bivirkninger. Seponeringsraterne pga. bivirkninger var sammenlignelige (10,4 % hos patienter, der fik ezetimib/simvastatin, 9,8 % hos patienter, der fik placebo). Incidensen af myopati/rhabdomyolyse var 0,2 % hos de patienter, der fik ezetimib/sim­vastatin og 0,1 % hos de patienter, der fik placebo. Vedvarende transaminasestigninger (>3X ULN) forekom hos 0,7 % af de patienter, der fik ezetimib/simvastatin sammenlignet med 0,6 % af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4). I dette studie var der ingen statistisk signifikante stigninger i incidensen af præ-specificerede bivirkninger, herunder cancer (9,4 % for ezetimib/simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitis, kolecystektomi eller galdestens- eller pankreatitkomplikationer.

Laboratorieværdier

I co-administrationsstudier var incidensen af klinisk signifikante stigninger i transaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥3 x den øvre normalgrænse, på hinanden følgende) 1,7 % for patienter behandlet med ezetimib/simvastatin. Disse stigninger var generelt asymptomatiske, ikke relaterede til cholestase, og vendte tilbage til baseline efter behandlingen blev seponeret eller ved fortsat behandling (se pkt. 4.4).

Klinisk signifikante stigninger i CK (≥10 x den øvre normalgrænse) blev set hos 0,2 % af patienterne, der blev behandlet med ezetimib/simvastatin.

Efter markedsføring

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om et tilsyneladende hypersensitivitetssyndrom med følgende karakteristika: Angioødem, lupuslignende syndrom, reumatisk polymyalgi, dermatomyositis, vaskulitis, trombocytopeni, eosinofili, øget sedimenteringshastighed af de røde blodlegemer, artritis og artralgi, urticaria, fotosensibilitet, pyreksi, rødmen, dyspnø og utilpashed.

Stigninger i HbA1c og blodglucoseniveauer ved faste er blevet rapporteret med statiner, herunder simvastatin.

Efter markedsføring har der været sjældne rapporter om kognitiv svækkelse (f.eks. hukommelsestab, glemsomhed, amnesi, svækket hukommelse, konfusion) associeret med brug af statin, herunder simvastatin. Den kognitive svækkelse har generelt været ikke-alvorlig og reversibel ved seponering af statin, med variable tidspunkter for indtræden af symptomer (fra 1 dag til år) og resolution af symptomer (gennemsnitligt 3 uger).

Følgende yderligere bivirkninger er rapporteret med nogle statiner:

* Søvnforstyrrelser herunder mareridt
* Seksuel dysfunktion
* Diabetes mellitus: Hyppigheden afhænger af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglukose >5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension i anamnesen).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Kombination af ezetimib og simvastatin

I tilfælde af overdosering bør symptomatisk og understøttende behandling initieres. Samtidig administration af ezetimib (1000 mg/kg) og simvastatin (1000 mg/kg) var veltolereret i akutte, orale toksicitetsstudier i mus og rotter. Der blev ikke observeret kliniske tegn på forgiftning hos disse dyr. Den estimerede orale LD50 for begge arter var ezetimib ≥1000 mg/kg/simvastatin ≥1000 mg/kg.

Ezetimib

I kliniske studier var administration af ezetimib 50 mg/dag i op til 14 dage til 15 raske frivillige og 40 mg/dag til 18 patienter med primær hyperkolesterolæmi i op til 56 dage generelt veltolereret. Der er rapporteret enkelte tilfælde af overdosering. De fleste har ikke været associeret med bivirkninger. Rapporterede bivirkninger har ikke været alvorlige. Der er ikke observeret toksicitet hos dyr efter orale enkeltdoser af ezetimib på 5.000 mg/kg til rotter og mus og 3.000 mg/kg til hunde.

Simvastatin

Der er rapporteret enkelte tilfælde af overdosering. Den højeste indtagne dosis var 3,6 g. Alle patienter kom sig uden følgesygdomme.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: HMG-CoA reduktasehæmmere i kombination med andre lipidmodificerende midler, ATC-kode: C10BA02.

Amisitela er et lipidsænkende lægemiddel, der selektivt hæmmer den intestinale absorption af kolesterol og lignende plantesteroler og hæmmer den endogene syntese af kolesterol.

Virkningsmekanisme

*Ezetimib/simvastatin*

Plasmakolesterol stammer fra intestinal absorption og endogen syntese. Amisitela indeholder ezetimib og simvastatin, to lipidsænkende stoffer, som har komplementære virkningsmekanismer. Amisitela nedsætter forhøjet totalkolesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglycerider (TG) og non-højdensitets-lipoproteiner (non-HDL-C) og øger højdensitets-lipoprotein kolesterol (HDL-C) gennem hæmning af både kolesterolabsorption og -syntese.

*Ezetimib*

Ezetimib hæmmer den intestinale absorption af kolesterol. Ezetimib er aktivt efter oral indtagelse og har en virkningsmekanisme, der er forskellig fra andre klasser af kolesterolsænkende stoffer (f.eks. statiner, galdesyrebindende lægemidler [resiner], fibrinsyrederivater og plantestanoler). Det molekylære mål for ezetimib er steroltransportøren Niemann-Pick Cl-lignende 1 (NPC1L1), som står for den intestinale optagelse af kolesterol og fytosteroler.

Ezetimib virker i tyndtarmens børstesøm og hæmmer absorptionen af kolesterol, hvilket medfører et fald i transporten af intestinalt kolesterol til leveren; statiner nedsætter kolesterolsyntesen i leveren og sammenlagt giver disse to specifikke virkningsmekanismer komplementær kolesterolreduktion. I et klinisk studie af 2 ugers varighed, med 18 hyperkolesterolæmiske patienter, hæmmede ezetimib den intestinale kolesterol­absorption med 54 % sammenlignet med placebo.

Der er udført en række prækliniske studier med henblik på at fastsætte, hvor selektivt ezetimib hæmmer kolesterolabsorptionen. Ezetimib hæmmede absorptionen af [14C]‑kolesterol uden at påvirke absorptionen af triglycerider, fedtsyrer, galdesyrer, progesteron, ethinyløstradiol eller de fedtopløselige vitaminer A og D.

*Simvastatin*

Simvastatin, som er en inaktiv lakton, hydrolyseres i leveren efter oral indgivelse til den tilsvarende aktive β**-**hydroxysyre, som har en potent virkning på hæmningen af HMG-CoA reduktase (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reduktase). Dette enzym katalyserer omdannelsen af HMG-CoA til mevalonat, et tidligt og hastighedsbegrænsende trin i biosyntesen af kolesterol.

Simvastatin har vist at reducere både normale og forhøjede LDL-C-koncentrationer. LDL dannes af lipoproteiner med meget lav densitet (VLDL) og er primært katabolyseret af høj-affinitet LDL receptoren. Mekanismen, hvorved simvastatin nedsætter LDL, omfatter muligvis både en reduktion af VLDL kolesterol (VLDL-C) koncentrationen og induktion af LDL receptoren, hvilket fører til nedsat dannelse og øget katabolisering af LDL-C. Apolipoprotein B koncentrationen falder også betydeligt under behandling med simvastatin. Derudover øger simvastatin HDL-kolesterol moderat samt reducerer plasmatriglyceridkoncentrationen. Som resultat af disse ændringer er koncentrationen af totalkolesterol i forhold til HDL-C, og LDL-C i forhold til HDL-C reduceret.

Klinisk virkning og sikkerhed

I kontrollerede kliniske studier reducerede ezetimib/simvastatin signifikant total-C, LDL-C, Apo-B, TG og non-HDL-C og øgede HDL-C hos patienter med hyperkolesterolæmi.

*Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser*

Ezetimib/simvastatin har vist sig at reducere antallet af større kardiovaskulære hændelser hos patienter med koronar hjertesygdom og AKS-hændelse i anamnesen.

IMPROVE-IT-studiet (*The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie med 18.144 patienter, som blev inkluderet inden for 10 dage efter hospitalsindlæggelse for akut koronarsyndrom (AKS; enten akut myokardieinfarkt [MI] eller ustabil angina [UA]). Patienterne havde et LDL‑C ≤125 mg/dl (≤3,2 mmol/l) på tidspunktet for symptomdebut med AKS, hvis de ikke havde fået lipidsænkende behandling, eller ≤100 mg/dl (≤2,6 mmol/l), hvis de havde fået lipidsænkende behandling. Alle patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten ezetimib/simvastatin 10mg/40 mg (n = 9.067) eller simvastatin 40 mg (n = 9.077), og de blev fulgt i en medianperiode på 6,0 år.

Patienterne havde en gennemsnitsalder på 63,6 år; 76 % var mænd, 84 % var kaukasere og 27 % var diabetikere. Den gennemsnitlige LDL-C-værdi på tidspunktet for hændelsen, der kvalificerede patienterne til studiet, var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) for de patienter, der fik lipidsænkende behandling (n = 6.390) og 101 mg/dl (2,6 mmol/l) for de patienter, der ikke tidligere havde fået lipidsænkende behandling (n = 11.594). Forud for hospitalsindlæggelse for den kvalificerende AKS-hændelse var 34 % af patienterne i statinbehandling. Efter et år var det gennemsnitlige LDL-C for patienter, som fortsat var i behandling, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) for gruppen med ezetimib/simvastatin og 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) for gruppen med simvastatin-monoterapi. Lipidværdierne blev generelt opnået for de patienter, som forblev i studiebehandling.

Det primære sammensatte endepunkt bestod af kardiovaskulær død (CV-død), større koronare hændelser (MCE; defineret som ikke-letalt myokardieinfarkt, dokumenteret ustabil angina, som krævede hospitalsindlæggelse eller alle koronare revaskulariserings­procedurer, som fandt sted mindst 30 dage efter den randomiserede behandlingsallokering) og ikke-letal apopleksi. Studiet påviste, at behandling med ezetimib/simvastatin gav en inkrementel fordel med hensyn til at reducere det primære sammensatte endepunkt kardiovaskulær død, MCE og ikke-letal apopleksi sammenlignet med simvastatin som monoterapi (relativ risikoreduktion på 6,4 %, p = 0,016). Det primære endepunkt forekom hos 2.572 ud af 9.067 patienter (7-års Kaplan-Meier [KM]-rate 32,72 %) i gruppen med ezetimib/simvastatin og 2.742 ud af 9.077 patienter (7-års KM-rate 34,67 %) i gruppen med simvastatin-monoterapi (se figur 1 og tabel 2). Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (se tabel 2).

Der var en generel fordel ved alle tilfælde af apopleksi. Der var dog en lille ikke-signifikant stigning i hæmoragisk apopleksi i gruppen med ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen med simvastatin-monoterapi (se tabel 2). Risikoen for hæmoragisk apopleksi, når ezetimib administreres sammen med højpotente statiner i langvarige *outcome*-studier, er ikke undersøgt.

Behandlingseffekten af ezetimib/simvastatin var generelt overensstemmende med de samlede resultater på tværs af mange undergrupper, inklusive køn, alder, race, diabetes mellitus i anamnesen, lipidniveauer ved *baseline*, tidligere statinbehandling, tidligere apopleksi og hypertension.

**Figur 1: Virkning af ezetimib/simvastatin** **på det primære sammensatte endepunkt
kardiovaskulær død, større koronar hændelse eller ikke-letal apopleksi**



**Tabel 2**

**Større kardiovaskulære hændelser pr. behandlingsgruppe hos alle randomiserede patienter i IMPROVE-IT**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald** | **Ezetimib/simvastatin** **10mg/40 mg**a**(n = 9.067)** | **Simvastatin 40 mg**b**(n = 9.077)** | ***Hazard Ratio*(95 % CI)** | **p-værdi** |
|  | n | K-M % c | n | K-M % c |  |  |
| **Primært sammensat virkningsendepunkt** |
| (CV-død, større koronare hændelser og ikke-letal apopleksi) | 2.572 | 32,72 % | 2.742 | 34,67 % | 0,936 (0,887; 0,988) | 0,016 |
| **Sekundære sammensatte virkningsendepunkter** |
| CHD-død, ikke-letalt MI, akut koronar revaskularisering efter 30 dage | 1.322 | 17,52 % | 1.448 | 18,88 % | 0,912 (0,847; 0,983) | 0,016 |
| MCE, ikke-letal apopleksi, død (af alle årsager) | 3.089 | 38,65 % | 3.246 | 40,25 % | 0,948 (0,903; 0,996) | 0,035 |
| CV-død, ikke-letalt MI, ustabil angina, der kræver hospitalsindlæggelse, revaskularisering, ikke-letal apopleksi | 2.716 | 34,49 % | 2.869 | 36,20 % | 0,945 (0,897; 0,996) | 0,035 |
| **Komponenter i det primære sammensatte endepunkt og udvalgte virkningsendepunkter** (første forekomst af specificeret hændelse når som helst) |
| Kardiovaskulær død | 537 | 6,89 % | 538 | 6,84 % | 1,000 (0,887; 1,127) | 0,997 |
| Større koronar hændelse: |  |  |  |  |  |  |
| Ikke-letalt MI | 945 | 12,77 % | 1.083 | 14,41 % | 0,871 (0,798; 0,950) | 0,002 |
| Ustabil angina, der kræver hospitalsindlæggelse | 156 | 2,06 % | 148 | 1,92 % | 1,059 (0,846; 1,326) | 0,618 |
| Koronar revaskularisering efter 30 dage | 1.690  | 21,84 % | 1.793 | 23,36 % | 0,947 (0,886; 1,012) | 0,107 |
| Ikke-letal apopleksi | 245 | 3,49 % | 305 | 4,24 % | 0,802 (0,678; 0,949) | 0,010 |
| Alle tilfælde af MI (letale og ikke-letale) | 977 | 13,13 % | 1.118 | 14,82 % | 0,872 (0,800; 0,950) | 0,002 |
| Alle tilfælde af apopleksi (letale og ikke-letale) | 296 | 4,16 % | 345 | 4,77 % | 0,857 (0,734; 1,001) | 0,052 |
| Ikke-hæmoragisk apopleksi d | 242 | 3,48 % | 305 | 4,23 % | 0,793 (0,670; 0,939) | 0,007 |
| Hæmoragisk apopleksi | 59 | 0,77 % | 43 | 0,59 % | 1,377 (0,930; 2,040) | 0,110 |
| Død uanset årsag | 1.215 | 15,36 % | 1.231 | 15,28 % | 0,989 (0,914; 1,070) | 0,782 |

a 6 % blev optitreret til ezetimib/simvastatin 10mg/80 mg.

b 27 % blev optitreret til simvastatin 80 mg.

c Kaplan-Meier-estimat efter 7 år.

d Inkluderer iskæmisk apopleksi eller apopleksi, hvor årsagen er uafklaret.

*Primær hyperkolesterolæmi*

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 8 ugers varighed blev 240 patienter med hyperkolesterolæmi, der allerede var i simvastatin-monoterapibehandling og ikke havde nået deres National Cholesterol Education Program (NCEP) LDL-C mål (2,6-4,1 mmol/l [100‑160 mg/dl], afhængigt af baseline-karakteristika) randomiseret til enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillæg til deres igangværende simvastatinbehandling. Blandt de simvastatinbehandlede patienter, der ikke havde nået deres LDL‑C mål ved baseline (~80 %), nåede signifikant flere af patienterne, der var randomiseret til ezetimib co-administreret med simvastatin, deres LDL‑C mål ved studiets afslutning sammenlignet med patienter randomiseret til placebo, henholdsvis 76 % og 21,5 %.

De tilsvarende LDL-C reduktioner var signifikant forskellige (henholdsvis 27 % og 3 %) for ezetimib hhv. placebo, der blev administreret samtidig med simvastatin. Ezetimib, i tillæg til igangværende simvastatinbehandling, sænkede derudover signifikant total‑C, Apo B og TG sammenlignet med placebo, der blev administreret samtidigt med simvastatin.

I et dobbeltblindet multicenterstudie af 24 ugers varighed blev 214 patienter med type 2-diabetes mellitus, behandlet med thiazolidinedioner (rosoglitazon eller pioglitazon) i minimum 3 måneder og simvastatin 20 mg i minimum 6 uger og med en middel LDL-C på 2,4 mmol/L (93 mg/dl), randomiseret til enten at få 40 mg simvastatin eller co-administrerede aktive stoffer svarende til ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg. Ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg var signifikant mere effektivt end fordobling af simvastatindosis til 40 mg til at reducere LDL-C (hhv. -21 % og 0 %), total-C (hhv. -14 % og -1 %), Apo-B (hhv. -14 % og ‑2 %) og non-HDL-C (hhv. -20 % og -2 %) ud over den reduktion, der var set med simvastatin 20 mg. Resultater for HDL-C og TG afveg ikke signifikant mellem de to grupper. Resultaterne var ikke påvirkede af typen af thiazolidinedionbehandling.

Virkningen af de forskellige doseringsstyrker for ezetimib/simvastatin (10 mg/10 mg til 10 mg/80 mg/dag) blev påvist i et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af 12 ugers varighed, som omfattede alle tilgængelige doser ezetimib/simvastatin og alle relevante doser simvastatin. Når patienter, der fik alle doser ezetimib/simvastatin, blev sammenlignet med de patienter, der fik alle doser simvastatin, sænkede ezetimib/simvastatin signifikant total-C, LDL-C og TG (se Tabel 3) samt Apo B (henholdsvis -42 % og -29 %), non-HDL-C (henholdsvis -49 % og -34 %) og C reaktivt protein (henholdsvis -33 % og -9 %). Effekten af ezetimib/simvastatin på HDL-C afveg ikke fra den effekt, der blev set med simvastatin. Yderligere analyse viste, at ezetimib/simvastatin signifikant øgede HDL-C sammenlignet med placebo.

**Tabel 3**

**Respons på ezetimib/simvastatin** **hos patienter med primær hyperkolesterolæmi**

**(Middela % ændret fra ubehandlet baselineb)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandling** |  |  |  |  |  |
| (Daglig Dosis) | N | Total-C | LDL-C | HDL-C | TGa |
| Data (poolet) (AlleEzetimib/simvastatin doser)c | 353 | -38 | -53 | +8 | -28 |
| Data (poolet) (Allesimvastatin doser)c | 349 | -26 | -38 | +8 | -15 |
| Ezetimib 10 mg | 92 | -14 | -20 | +7 | -13 |
| Placebo | 93 | +2 | +3 | +2 | -2 |
| Ezetimib/simvastatin per dosis |
| 10/10 | 87 | -32 | -46 | +9 | -21 |
| 10/20 | 86 | -37 | -51 | +8 | -31 |
| 10/40 | 89 | -39 | -55 | +9 | -32 |
| 10/80 | 91 | -43 | -61 | +6 | -28 |
| Simvastatin per dosis |
| 10 mg | 81 | -21 | -31 | +5 | -4 |
| 20 mg | 90 | -24 | -35 | +6 | -14 |
| 40 mg | 91 | -29 | -42 | +8 | -19 |
| 80 mg | 87 | -32 | -46 | +11 | -26 |

a For triglycerider, middel % ændring i forhold til baseline

b Baseline – på ikke lipidsænkende medicin

c Ezetimib/simvastatin doser, poolet (10/10-10/80), reducerede signifikant total-C, LDL-C og TG sammenlignet med simvastatin, og øgede signifikant HDL-C sammenlignet med placebo.

I et studie med lignende design var resultaterne for alle lipidparametre generelt sammenfaldende. I en poolet analyse af disse to studier var lipidrespons på ezetimib/simvastatin det samme hos patienter med TG-koncentrationer større end eller mindre end 200 mg/dl.

I et dobbeltblindet, kontrolleret klinisk multicenterstudie (ENHANCE) blev 720 patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi randomiseret til at få ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg (n = 357) eller simvastatin 80 mg (n = 363) i to år. Det primære formål med undersøgelsen var at undersøge effekten af kombinations­behandlingen med ezetimib/simvastatin på intima-media tykkelsen (IMT) i carotis communis sammenlignet med simvastatin monoterapi. Denne surrogatmarkørs indvirkning på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er endnu ikke fastslået.

Der var ingen signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til primært endepunkt, dvs. ændring i gennemsnitlig IMT af alle seks segmenter i halspulsåren målt ved B-mode ultralyd. Med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg alene øgedes intima-media tykkelsen med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058 mm i løbet af studiets 2 års varighed (gennemsnitlig halspulsåre-IMT var ved baseline henholdsvis 0,68 mm og 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg sænkede LDL-C, total-C, Apo-B og TG signifikant mere end simvastatin 80 mg. Den procentuelle stigning i HDL-C var sammenlignelig for de to behandlingsgrupper. De indberettede bivirkninger for ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil.

Amisitela indeholder simvastatin. I to store placebokontrollerede kliniske studier, *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) (20-40 mg; n = 4.444 patienter) og *Heart Protection Study* (HPS) (40 mg; n = 20.536 patienter) blev effekten af simvastatinbehandling vurderet hos patienter med høj risiko for at udvikle koronar hjertesygdom på grund af eksisterende koronar hjertesygdom, diabetes, perifer karsygdom, tidligere slagtilfælde eller andre cerebrovaskulære sygdomme. Det blev vist, at simvastatin forbedrede overlevelsen ved at reducere antallet af dødsfald pga koronar hjertesygdom, reducere risikoen for ikke-fatalt myokardieinfarkt og slagtilfælde samt at reducere behovet for koronare og ikke-koronare revaskulariseringsprocedurer.

I *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH) vurderedes effekten af behandling med simvastatin 80 mg kontra 20 mg (median opfølgning 6,7 år) på større vaskulære hændelser (defineret som fatal koronar hjertesygdom, ikke-fatalt myokardieinfarkt, koronar revaskulariseringsprocedure, ikke-fatalt eller fatalt slagtilfælde eller perifer revaskulariseringsprocedure) hos 12.064 patienter med myokardieinfarkt i anamnesen. Der var ingen signifikant forskel i incidensen af større vaskulære hændelser mellem de to grupper, simvastatin 20 mg (n = 1553; 25,7 %) kontra simvastatin 80 mg (n = 1477; 24.5 %), RR 0,94, 95 % konfidensinterval: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskel i LDL-C mellem de to grupper i undersøgelsesforløbet var 0,35 ± 0,01 mmol/l. Sikkerhedsprofilen var den samme i de to grupper, bortset fra at incidensen for myopati var ca. 1,0 % for patienter på simvastatin 80 mg sammenlignet med 0,02 % for patienter, der blev behandlet med 20 mg. Ca. halvdelen af disse myopatitilfælde opstod i løbet af første behandlingsår. Incidensen af myopati i hvert af de følgende behandlingsår var ca. 0,1 %.

Pædiatrisk population

142 drenge (*Tanner Stage II* og derover) og 106 piger efter menarche, i alderen 10-17 år (gennemsnitlig alder 14,2 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (HeFH) og med LDL-C-niveauer ved baseline mellem 4,1 og 10,4 mmol/l blev i en dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie randomiseret til enten ezetimib 10 mg sammen med simvastatin (10, 20 eller 40 mg) eller simvastatin (10, 20 eller 40 mg) alene i 6 uger, ezetimib sammen med 40 mg simvastatin eller 40 mg simvastatin alene i de næste 27 uger, og open-label ezetimib sammen med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i 20 uger derefter.

Ved uge 6 reducerede ezetimib sammen med simvastatin (alle doser) signifikant total-C (38 % versus 26 %), LDL-C (49 % versus 34 %), Apo-B (39 % versus 27 %) og non-HDL-C (47 % versus 33 %) sammenlignet med simvastatin (alle doser) alene. Resultaterne for de to behandlingsgrupper var sammenlignelige mht. TG og HDL-C (henholdsvis -17 % versus ‑12 % og +7 % versus +6 %). Ved uge 33 var resultaterne i overensstemmelse med resultaterne ved uge 6 og signifikant flere af de patienter, der fik ezetimib og 40 mg simvastatin (62 %) opnåede det ideelle mål iht. NCEP AAP (*National Cholesterol Education Program/American Academy of Pediatrics*) (<2,8 mmol/l [110 mg/dl] for LDL-C sammenlignet med de patienter, der fik 40 mg simvastatin (25 %) Ved uge 53, hvor open-label forlængelsen sluttede, var effekten på lipidparametrene bibeholdt.

Virkning og sikkerhed for ezetimib sammen med doser af simvastatin på over 40 mg daglig er ikke undersøgt hos børn i alderen 10-17 år. Langtidseffekten af ezetimib hos patienter under 17 år til reduktion af morbiditet og mortalitet i voksenalderen er ikke undersøgt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Amisitela i alle undergrupper af den pædiatriske population med hyperkolesterolæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)*

Der er udført en dobbeltblindet, randomiseret studie af 12 ugers varighed inkluderende patienter med en klinisk og/eller genotypisk HoFH-diagnose. Der blev analyseret data fra en subgruppe patienter (n = 14), der var i behandling med simvastatin 40 mg ved baseline. Ved at øge dosis fra 40 til 80 mg simvastatin (n = 5) blev der opnået en reduktion i LDL-C på 13 % fra baseline med simvastatin 40 mg. Co-administration af ezetimib og simvastatin svarende til ezetimib/simvastatin (10 mg/40 mg og 10 mg/80 mg poolet, n = 9) gav en reduktion i LDL-C på 23 % fra baseline med simvastatin 40 mg. Hos de patienter, der fik ezetimib og simvastatin svarende til ezetimib/simvastatin (10 mg/80 mg, n = 5), sås en reduktion på 29 % fra baseline med simvastatin 40 mg.

*Forebyggelse af større vaskulære hændelser ved kronisk nyresygdom*

SHARP-studiet (*Study of Heart and Renal Protection*) er et multinationalt, randomiseret, placebokontrolleret dobbeltblindet studie, der er udført med 9.438 patienter med kronisk nyresygdom, hvoraf en tredjedel var i dialyse ved baseline. I alt 4.650 patienter blev allokeret til ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg og 4.620 til placebo og blev fulgt i en medianperiode på 4,9 år. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 62 år, og 63 % var mænd, 72 % kaukasere, 23 % diabetikere, og for de patienter, der ikke var i dialyse, var den gennemsnitlige estimerede glomerulære filtrationsrate (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m2. Der var ingen lipide adgangskriterier. Gennemsnitligt LDL-C var ved baseline 108 mg/dl. Efter et år, også for patienter, der ikke længere tog studiemedicin, var LDL-C reduceret med 26 % i forhold til placebo med simvastatin 20 mg alene og 38 % med ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg.

Den primære sammenligning specificeret i SHARP-studiet var en *intention-to-treat* analyse af "større vaskulære hændelser" (defineret som ikke-fatalt myokardieinfarkt eller hjertedødsfald, slagtilfælde eller revaskulariseringsprocedurer) hos kun de patienter, der initialt var randomiseret til ezetimib/simvastatin- (n = 4193) eller placebogruppen (n = 4.191). De sekundære analyser omfattede samme sammensætning analyseret for hele den kohorte (ved studiebaseline eller ved år 1), der var randomiseret til ezetimib/simvastatin (n = 4.650) eller placebo (n = 4.620) samt komponenterne i denne sammensætning.

Den primære endepunktsanalyse viste, at ezetimib/simvastatin reducerede risikoen for større vaskulære hændelser signifikant (749 patienter med hændelser i placebogruppen *versus* 639 i ezetimib/simvastatin-gruppen) med en relativ risikoreduktion på 16 % (p=0,001).

Studiedesignet har dog ikke taget hensyn til monokomponenten ezetimibs bidrag til virkningen til signifikant at reducere risikoen for større vaskulære hændelser hos patienter med kronisk nyresygdom.

De enkelte komponenter af større vaskulære hændelser hos alle randomiserede patienter fremgår af tabel 4. Ezetimib/simvastatin reducerede signifikant risikoen for slagtilfælde og revaskularisering med ikke-signifikante numeriske forskelle i ezetimib/simvastatins favør mht. ikke-fatalt myokardieinfarkt og hjertedødsfald.

**Tabel 4**

**Større vaskulære hændelser pr. behandlingsgruppe hos alle randomiserede patienter i SHARPa**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Udfald | Ezetimib/simvastatin 10/20 (n = 4.650) | Placebo (n = 4.620) | Risikoforhold(95 % CI) | P-værdi |
| Større vaskulære hændelser  | 701 (15,1 %) | 814 (17,6 %) | 0,85 (0,77-0,94) | 0,001 |
| Ikke-letalt myokardieinfarkt | 134 (2,9 %) | 159 (3,4 %) | 0,84 (0,66-1,05) | 0,12 |
| Hjertedødsfald | 253 (5,4 %) | 272 (5,9 %) | 0,93 (0,78-1,10) | 0,38 |
| Slagtilfælde  | 171 (3,7 %) | 210 (4,5 %) | 0,81 (0,66-0,99) | 0,038 |
| Ikke-hæmoragisk slagtilfælde | 131 (2,8 %) | 174 (3,8 %) | 0,75 (0,60-0,94) | 0,011 |
| Hæmoragisk slagtilfælde | 45 (1,0 %) | 37 (0,8 %) | 1,21 (0,78-1,86) | 0,40 |
| Revaskularisering | 284 (6,1 %) | 352 (7,6 %) | 0,79 (0,68-0,93) | 0,004 |
| Større aterosklerotiske hændelserb  | 526 (11,3 %) | 619 (13,4 %) | 0,83 (0,74-0,94) | 0,002 |

a Intention-to-treat analyse for alle SHARP-patienter, der er randomiseret til ezetimib/simvastatin eller placebo enten ved baseline eller år 1.

b Større aterosklerotiske hændelser, defineret som sammensætningen af ikke-letalt myokardieinfarkt, koronar hjertedød, ikke-hæmoragisk slagtilfælde eller revaskularisering.

Den absolutte reduktion i LDL-kolesterol, der blev opnået med ezetimib/simvastatin, var lavere blandt patienter, der havde et lavere LDL-C ved baseline (<2,5 mmol/l) og hos patienter i dialyse ved baseline end hos de øvrige patienter, og de tilsvarende risikoreduktioner i disse to grupper var svækket.

*Aortastenose*

Studiet "*Simvastatin and Ezetimib for the Treatment of Aortic Stenosis* (SEAS)" var et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med en medianvarighed på 4,4 år, der blev udført hos 1873 patienter med asymptomatisk aortastenose dokumenteret ved Doppler-måling af peak flow-hastigheden i aorta, der lå i området 2,5 til 4,0 m/sek. Kun patienter, der ansås for ikke at have brug for statinbehandling til reduktion af atherosclerotisk kardiovaskulær sygdomsrisiko, blev inkluderet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til daglig at få placebo eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg samtidigt.

Det primære endepunkt var sammensat af større kardiovaskulære hændelser, bestående af kardiovaskulær død, udskiftning af aortaklapper, venstresidig hjerteinsufficiens på grund af aortastenose, ikke-letalt myokardieinfarkt, koronar bypass (CABG), perkutan koronar intervention (PCI), hospitalsindlæggelse for ustabil angina pectoris og ikke-hæmorragiskslagtilfælde. De vigtigste sekundære endepunkter var sammensat af undergrupper af hændelseskategorierne for det primære endepunkt.

Sammenlignet med placebo reducerede ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ikke risikoen for større kardiovaskulære hændelser signifikant.

Det primære resultat forekom hos 333 patienter (35,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 355 patienter (38,2 %) i placebogruppen (risikoratio i ezetimib/simvastatin-gruppen 0,96; 95 % konfidensinterval: 0,83 til 1,12; p = 0,59). Udskiftning af aortaklap blev foretaget hos 267 patienter (28,3 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen og hos 278 patienter (29,9 %) i placebogruppen (risikoratio 1,00; 95 % konfidensinterval: 0,84 til 1,18; p = 0,97). Der var færre patienter i ezetimib/simvastatin-gruppen (n = 148), der havde iskæmiske kardiovaskulære hændelser end i placebogruppen (n = 187) (risikoratio 0,78; 95 % konfidensinterval: 0,63 til 0,97; p = 0,02), hovedsageligt på grund af det mindre antal patienter, som fik foretaget koronar bypass.

Cancer forekom hyppigere i ezetimib/simvastatin-gruppen (105 mod 70, p = 0,01). Den kliniske relevans af denne observation er usikker, da det samlede antal patienter i det større SHARP-studie med ethvert tilfælde af cancer (438 i ezetimib/simvastatin-gruppen *versus* 439 i placebogruppen) ikke afveg. I IMPROVE-IT-studiet afveg det samlede antal patienter med en hvilken som helst ny malignitet endvidere ikke signifikant (853 i gruppen med ezetimib/simvastatin *versus* 863 i gruppen med simvastatin), og derfor kunne resultatet i SEAS-studiet ikke bekræftes af SHARP- eller IMPROVE-IT-studiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke set klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når ezetimib blev administreret sammen med simvastatin.

Absorption

*Amisitela*

Amisitela er bioækvivalent med samtidig administration af ezetimib og simvastatin.

*Ezetimib*

Efter oral administration absorberes ezetimib hurtigt og konjugeres i udstrakt grad til en farmakologisk aktiv fenolglucuronid (ezetimib-glucuronid). Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration (Cmax) opnås inden for 1-2 timer for ezetimib-glucuronid og 4-12 timer for ezetimib. Den absolutte biotilgængelighed for ezetimib kan ikke bestemmes, da stoffet praktisk talt er uopløseligt i væske velegnet til injektion.

Samtidigt fødeindtag (både fedtrige og fedtfattige måltider) havde ingen effekt på den orale biotilgængelighed af ezetimib, når det blev administreret i form af 10 mg tabletter.

*Simvastatin*

Den systemiske tilgængelighed af den aktive β-hydroxysyre efter oral simvastatindosis har vist sig at være mindre end 5 %. Dette stemmer overens med en udtalt first-pass metabolisme i leveren. Hovedmetabolitterne af simvastatin i human plasma er β-hydroxysyre og fire andre aktive metabolitter.

I forhold til faste var plasmaprofilerne for både aktive og totale hæmmere ikke påvirket, når simvastatin blev administreret umiddelbart før et testmåltid.

Fordeling

*Ezetimib*

Ezetimib og ezetimib‑glucuronid bindes henholdsvis 99,7 % og 88-92 % til humane plasmaproteiner.

*Simvastatin*

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

Farmakokinetikken af både en enkelt og gentagne doser af simvastatin viste, at ingen akkumulering af lægemiddel fandt sted efter gentagen dosering. I alle ovenstående farmakokinetikstudier indtraf maksimal plasmakoncentration af hæmmere 1,3 – 2,4 timer efter dosis.

Biotransformation

*Ezetimib*

Ezetimib metaboliseres primært i tyndtarmen og lever via glucuronid-konjugering (fase II-reaktion) med efterfølgende udskillelse via galden. Der er set minimal oxidativ metabolisme (fase I-reaktion) hos alle undersøgte arter. Ezetimib og ezetimib-glucuronid er de primære lægemiddelderiverede stoffer fundet i plasma og udgør henholdsvis ca. 10-20 % og 80-90 % af den totale mængde stof i plasma. Både ezetimib og ezetimib-glucuronid elimineres langsomt fra plasma med tegn på signifikant enterohepatisk recirkulation. Halveringstiden for ezetimib og ezetimib-glucuronid er ca. 22 timer.

*Simvastatin*

Simvastatin er en inaktiv lakton, som let hydrolyseres *in vivo* til den tilsvarende β-hydroxysyre, en potent hæmmer af HMG-CoA reduktase. Hydrolysen sker primært i leveren; hastigheden af hydrolysen i humant plasma er meget lav.

Hos mennesker er simvastatin velabsorberet og undergår udtalt first-pass metabolisme. Metabolismen i leveren er afhængig af hepatisk blodtilførsel. Leveren er det primære virkningssted med efterfølgende udskillelse i galden. Derfor er mængden af det aktive stof i den systemiske cirkulation lav.

Efter intravenøs injektion af β-hydroxysyre metabolitten var dens halveringstid gennemsnitlig 1,9 timer.

Elimination

*Ezetimib*

Efter oral administration af 14C-ezetimib (20 mg) til raske frivillige, udgjorde total-ezetimib ca. 93 % af den totale radioaktivitet i plasma. Henholdsvis ca. 78 % og 11 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces og urin over en 10 dages opsamlingsperiode. Efter 48 timer fandtes ingen målbare niveauer af radioaktivitet i plasma.

*Simvastatin*

Simvastatin optages aktivt i hepatocytterne af transportøren OATP1B1.

Simvastatin er et substrat af efflukstransportøren BCRP.

Efter indgift af en oral dosis af radioaktiv simvastatin til mennesker blev 13 % af radioaktiviteten udskilt i urinen og 60 % i fæces inden for 96 timer. Mængden, som blev genfundet i fæces, repræsenterer både absorberede lægemiddelækvivalenter udskilt i galden og uabsorberet lægemiddel. Efter intravenøs injektion af β-hydroxy­syremetabolitten, blev gennemsnitligt kun 0,3 % af IV dosen udskilt i urinen som hæmmere.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Absorptionen og metabolismen af ezetimib er ens hos børn og unge (10-18 år) og voksne. Baseret på total-ezetimib, er der ingen farmakokinetiske forskelle mellem unge og voksne. Der findes ingen farmakokinetiske data vedrørende børn <10 år. Klinisk erfaring hos børn og unge patienter inkluderer patienter med HoFH, HeFH eller sitosterolæmi (se pkt. 4.2).

*Ældre*

Plasmakoncentrationer af total-ezetimib er ca. 2 gange højere hos ældre patienter (≥65 år) end hos yngre patienter (18-45 år). LDL‑C reduktion og sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos ældre patienter og yngre patienter behandlet med ezetimib (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Efter administration af enkeltdosis ezetimib på 10 mg øgedes gennemsnitligt areal under kurven (AUC) for total-ezetimib med ca. 1,7 gang hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh score 5-6) sammenlignet med raske frivillige. I et 14-dages studie med gentagne doser (10 mg daglig) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh score 7-9) var det gennemsnitlige AUC for total-ezetimib øget med ca. 4 gange på dag 1 og på dag 14 sammenlignet med raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat leverfunktion. På grund af den ukendte effekt ved øget eksponering for ezetimib hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child Pugh score >9), anbefales ezetimib ikke til disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

*- Ezetimib*

Efter administration af enkeltdosis ezetimib på 10 mg til patienter med svær nyresygdom (n = 8; gennemsnitlig kreatininclearance ≤30 ml/min), øgedes gennemsnitligt AUC for total-ezetimib med ca. 1,5 gang sammenlignet med raske frivillige (n = 9) (se pkt. 4.2).

En anden patient i dette studie (nyretransplanteret og i behandling med mange lægemidler, inklusive ciclosporin) havde en 12 gange større eksponering for total-ezetimib.

*- Simvastatin*

I et studie af patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min), var plasmakoncentrationen af totale hæmmere, efter en enkelt dosis af en lignende HMG-CoA reduktasehæmmer, ca. 2 gange højere end hos raske frivillige.

*Køn*

Plasmakoncentrationen af total-ezetimib er lidt højere (ca. 20 %) hos kvinder end hos mænd. LDL-C reduktion og sikkerhedsprofil er sammenlignelig hos mænd og kvinder behandlet med ezetimib.

*SLCO1B1-polymorfisme*

Bærere af SLCO1B1 gen c.521T>C allelet) har lavere OATP1B1-aktivitet. Den gennemsnitlige eksponering (AUC) for den vigtigste aktive metabolit, simvastatinsyre, er 120 % hos heterozygote bærere (CT) af C-allelet og 221 % hos homozygote (CC) bærere sammenlignet med patienter, som har den mest almindelige genotype (TT). C-allelet forekommer hos 18 % af den europæiske befolkning. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfisme er der en risiko for øget eksponering for simvastatinsyre, som kan medføre en øget risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ezetimib/simvastatin

I studier med administration af ezetimib sammen med simvastatin var de toksiske effekter hovedsageligt de samme som dem, der typisk er forbundet med statiner. Nogle af de toksiske effekter var mere udtalte end observeret under behandling med statiner alene. Dette tilskrives farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske interaktioner som følge af kombinationsterapi. Der opstod ingen af disse interaktioner i de kliniske studier. Myopati opstod kun hos rotter efter eksponering for doser, som var mange gange højere end de humane, terapeutiske doser (ca. 20 gange over AUC-niveauet for simvastatin og 1800 gange over AUC-niveauet for den aktive metabolit). Der var intet, der tydede på, at co-administration af ezetimib påvirkede simvastatins myotoksiske potentiale.

Der blev observeret visse leverpåvirkninger ved lave eksponeringer (≤1 x human AUC) hos hunde, der fik ezetimib og statiner samtidigt. Der sås markante forhøjelser i leverenzymer (ALAT, ASAT), når der ikke var vævsnekrose. Histopatologiske leverfund (galdegangshyperplasi, akkumulation af pigment, mononukleær celleinfiltration og små hepatocytter) blev observeret hos hunde, der fik ezetimib og simvastatin samtidigt. Disse forandringer progredierede ikke ved længere varighed af dosering i op til 14 måneder. Generel bedring af leverfundene blev observeret ved seponering af dosis. Disse fund var i overensstemmelse med de fund, der er beskrevet for HMG-CoA hæmmere eller blev tilskrevet de meget lave kolesterolniveauer opnået hos de berørte hunde.

Samtidig administration af ezetimib og simvastatin var ikke teratogent i rotter. Hos gravide kaniner observeredes et lille antal skeletale misdannelser (sammenvoksede halehvirvler, reduceret antal halehvirvler).

I en serie af *in vivo* og *in vitro* tests viste ezetimib, givet alene eller i kombination med simvastatin, intet genotoksisk potentiale.

Ezetimib

Dyrestudier på kronisk toksicitet af ezetimib identificerede ingen udsatte organer for toksisk effekt. Hos hunde behandlet i 4 uger med ezetimib (≥0,03 mg/kg/dag) øgedes kolesterolkoncentrationen i galdeblæren med en faktor på 2,5 til 3,5 gange. I et etårs studie med hunde, der fik doser på op til 300 mg/kg/dag, observeredes imidlertid ingen forhøjet incidens af cholelithiase eller andre hepatobiliære effekter. Betydniningen af disse data for mennesker er ikke kendt. Litogene risici forbundet med terapeutisk brug af ezetimib kan ikke udelukkes.

Langtidscarcinogenicitetstests med ezetimib var negative.

Ezetimib havde ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter, fandtes heller ikke teratogent hos rotter eller kaniner og påvirkede ikke den prænatale eller postnatale udvikling. Ezetimib passerede placentabarrieren hos gravide rotter og kaniner, som fik gentagne doser på 1.000 mg/kg/dag.

Simvastatin

Baseret på konventionelle dyrestudier omhandlende farmakodynamik, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet og carcinogenecitet, er der ikke andre risici for patienten, end hvad der kunne forudses baseret på den farmakologiske mekanisme. Ved maksimalt tolererede doser hos både rotter og kaniner gav simvastatin ingen føtale malformationer og havde ingen effekt på fertilitet, reproduktivitet eller neonatal udvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Croscarmellosenatrium

Mikrokrystallinsk cellulose

Ascorbinsyre

Citronsyre vandfri

Butylhydroxyanisol

Propylgallat

Magnesiumstearat

Pigmentblanding PB-220001 Yellow, der indeholder lactosemonohydrat, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Aluminium/PVC blister med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser

10 mg/10 mg: 30 tabletter.

10 mg/20 mg: 30 tabletter.

10 mg/40 mg: 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sigillata Limited

Inniscarra

Main Street

Rathcoole

Co. Dublin D24 E029

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg/10 mg: 60575

10 mg/20 mg: 60576

10 mg/40 mg: 60577

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. november 2023