

 15. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ezetimib/Simvastatin "Hexal", tabletter**

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

30471

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ezetimib/Simvastatin "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib og 10 mg simvastatin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 49,1 mg lactosemonohydrat.

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib og 20 mg simvastatin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 107,2 mg lactosemonohydrat.

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib og 40 mg simvastatin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 224,7 mg lactosemonohydrat.

Hver tablet indeholder 10 mg ezetimib og 80 mg simvastatin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indholder 458,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

10 mg/10 mg

Lysebrun, plettet, rund, 6 mm i diameter, bikonveks tablet, uden tekst på den ene side og "511" på den anden side.

10 mg/20 mg

Lysebrun, plettet, rund, 8 mm i diameter, bikonveks tablet, uden tekst på den ene side og "512" på den anden side.

10 mg/40 mg

Lysebrun, plettet, rund, 10 mm i diameter, bikonveks tablet, uden tekst på den ene side og "513" på den anden side.

10 mg/80 mg

Lysebrun, plettet, kapsel formet, 17,5×7,55 mm, bikonveks tablet, uden tekst på den ene side og "515" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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 er uhensigtsmæssigt kontrollerede med et statin alene
* Patienter, der allerede behandles både med et statin og ezetimib

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" er indiceret som tillægsbehandling til diæt hos patienter med HoFH. Patienterne kan også modtage anden tillægsbehandling (f.eks. lavdensitetslipo­protein (LDL)-aferese).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Hyperkolesterolæmi

Patienten skal følge relevant lipidsænkende diæt og skal fortsætte denne diæt under behandlingen med Ezetimib/Simvastatin "Hexal".

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" tabletter administreres oralt.

Doseringsområdet for Ezetimib/Simvastatin "Hexal" er 10 mg/10 mg dagligt til op til 10 mg/80 mg dagligt om aftenen. Alle doseringer fås ikke nødvendigvis i alle lande.

Typisk dosering er 10 mg/20 mg dagligt eller 10 mg/40 mg dagligt givet som 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" bør være individuel, baseret på den kendte virkning af de forskellige doseringsstyrker af ezetimib/simvastatin (se pkt. 5.1, tabel 2) samt respons på den nuværende kolesterolsænkende behandling.

Eventuelle dosisjusteringer bør foretages med mindst 4 ugers mellemrum.

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" kan administreres med eller uden mad. Tabletten må 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 dagligt om aftenen.

10 mg/80 mg-dosen bør kun anvendes, når fordelene forventes at opveje de potentielle risici.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Den anbefalede startdosis til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 10 mg/40 mg dagligt om aftenen.

10 mg/80 mg-dosen bør kun anvendes, når fordelene forventes at opveje de potentielle risici (se ovenfor; pkt. 4.3 og 4.4).

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal", må dosis af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" ikke overstige 10 mg/40 mg dagligt (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Samtidig anvendelse af anden medicin

Administration af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" bør ske enten 2 timer eller mere før eller 4 timer eller mere efter administration af galdesyrebindende lægemidler.

Hos patienter, der tager amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir, samtidig med Ezetimib/Simvastatin "Hexal", bør dosis af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" ikke overstige 10 mg/20 mg dagligt (se pkt. 4.4 og 4.5).

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

Ældre

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

*Pædiatrisk population*

Initiering af behandling skal foretages af en 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 anbefalede sædvanlige startdosis er 10 mg/10 mg en gang dagligt om aftenen. Det anbefalede doseringsområde er 10 mg/10 mg til højst 10 mg/40 mg dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Børn <10 år*

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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 let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Behandling med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" anbefales ikke til patienter med moderat (Child-Pugh score 7-9) eller svært (Child-Pugh score >9) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering bør ikke være nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 10 mg/20 mg en gang dagligt om aftenen (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Højere doser bør implementeres med forsigtighed.

Administration

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" er til oral administration. Ezetimib/Simvastatin "Hexal" kan administreres som 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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.

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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. Myopati tager sommetider form af rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt sekundært til myoglobinuri. Der er i sjældne tilfælde set dødsfald. Risikoen for myopati øges af høje koncentrationer af HMG-CoA-reduktasehæmmeraktivitet i plasma (dvs. forhøjet koncentration af simvastatin og simvastatinsyre i plasma), 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, hvoraf 24.747 patienter (ca. 60 %) deltog i studier med en median opfølgning på mindst 4 år, var incidensen af myopati ca. hhv. 0,03 %, 0,08 % og 0,61 % ved daglig dosering med hhv. 20 mg, 40 mg 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 på 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 10 mg/80 mg sammenlignet med andre statinbaserede behandlinger med lignende LDL-C-sænkende virkning. Derfor bør Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 10 mg/80 mg kun anvendes til patienter med svær hyperkolesterolæmi og med høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, og som ikke har opnået behandlingsmålet på lavere doser, og når fordelene forventes at opveje potentielle risici. Hos patienter, der tager Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 10 mg/80 mg, og som har behov for et interagerende lægemiddel, bør der anvendes en lavere dosis af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" eller et alternativt statinbaseret regime med mindre risiko for lægemiddelinteraktion (se 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 dagligt (n=9.067) eller simvastatin 40 mg dagligt (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 den øvre normalgrænse eller to på hinanden følgende observationer af CK ≥5 og <10 gange den øvre normalgrænse. 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 den øvre normalgrænse med tegn på nyreskade, ≥5 gange den øvre normalgrænse og <10 gange den øvre normalgrænse ved to på hinanden følgende lejligheder 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 dagligt (n=4.650) eller placebo (n=4.620) (median opfølgning 4,9 år), var incidensen for 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 (median opfølgning 3,9 år), var incidensen af myopati ca. 0,05 % for ikke-kinesiske patienter (n = 7.367) sammenlignet med 0,24 % for kinesiske patienter (n = 5.468). Da den eneste asiatiske population, der blev vurderet i dette studie, var kinesisk, bør der udvises forsigtighed, når Ezetimib/Simvastatin "Hexal" ordineres til asiatiske patienter, og lavest mulige dosis bør anvendes.

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

Nedsat aktivitet af transportproteiner

Nedsat aktivitet af OATP-transportproteiner i leveren kan give højere systemisk eksponering for simvastatinsyre og øge risikoen for myopati og rhabdomyolyse. Nedsat transportaktivitet kan forekomme som følge af hæmning forårsaget af interagerende lægemidler (f.eks. ciclosporin) eller hos patienter, som er bærere af genotypen SLCO1B1 c.521T>C.

Patienter, som er bærere af gen-allelen SLCO1B1 (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 simvastatinrelateret myopati ved behandling med en høj dosis (80 mg) ligger generelt på omkring 1 % uden gentestning. Baseret på resultaterne fra SEARCH-studiet har bærere af homozygot C-allel (også kaldet CC), som blev behandlet med 80 mg, en risiko på 15 % for at få myopati inden for et år, mens risikoen for bærere af heterozygot C-allelen (CT) er 1,5 %. Tilsvarende er risikoen 0,3 % hos patienter med den mest almindelige genotype (TT) (se pkt. 5.2). Hvis muligt bør det overvejes at foretage en genotypebestemmelse for tilstedeværelse af C-allelen, som en del af fordel/risiko-vurderingen før udskrivelse af 80 mg simvastatin til individuelle patienter. Høje doser bør undgås hos de patienter, som er bærere af CC-genotypen. Dog kan fravær af dette gen ikke udelukke, at myopati stadig kan forekomme.

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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" påbegyndes, eller dosis af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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
* Nedsat nyrefunktion
* Ukontrolleret hypothyroidisme
* Egen eller familiær anamnese med 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. Ezetimib/Simvastatin "Hexal") kun igangsættes med forsigtighed. Hvis CK-koncentrationen er betydeligt forhøjet ved *baseline* (>5 x den øvre normalgrænse), bør behandlingen ikke iværksættes.

Under behandlingen

Hvis der opstår muskelsmerter, ‑svaghed eller ‑kramper under behandling med Ezetimib/Simvastatin "Hexal", 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 svinder, og CK-koncentrationen vender tilbage til det normale, kan det overvejes at genintroducere Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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 monitorering af denne art kan forhindre myopati.

Behandling med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" bør stoppes midlertidigt et par dage før større kirurgiske indgreb, og hvis en større medicinsk eller kirurgisk hændelse indtræffer.

Forholdsregler til reduktion af risikoen 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 "Hexal" 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" indeholder simvastatin, øges risikoen for myopati og rhabdomyolyse også ved samtidig brug af fibrater, lipidsænkende doser (≥1 g/dag) af niacin eller ved samtidig brug af amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem med visse doser af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" (se pkt. 4.2 og 4.5).

Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan øges ved samtidig administration af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" og fusidinsyre.

Hos patienter med HoFH kan risikoen være forhøjet ved samtidig anvendelse af lomitapid og Ezetimib/Simvastatin "Hexal" (se pkt. 4.5).

I forbindelse med CYP3A4-hæmmere er brug af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" sammen med itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat, derfor 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 behandlingen med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" stoppes (og anvendelse af et alternativt statin overvejes) under denne behandling. Derudover skal der udvises forsigtighed, når Ezetimib/Simvastatin "Hexal" gives samtidig med visse andre mindre potente CYP3A4-hæmmere: fluconazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig indtagelse af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" og grapefrugtjuice skal undgås.

Simvastatin må ikke administreres sammen med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller inden for 7 dage efter behandling med fusidinsyre er stoppet. Hos patienter, hvor anvendelse af systemisk fusidinsyre anses for at være essentiel, skal statinbehandlingen seponeres under behandlingen med fusidinsyre. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder enkelte dødsfald) hos patienter, der har fået fusidinsyre og statiner samtidig (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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" og fusidinsyre i det enkelte tilfælde og under tæt lægeligt opsyn.

Samtidig brug af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" i højere doser end 10 mg/20 mg dagligt 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 (median opfølgning 3,9 år) med patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom og med velkontrollerede LDL-C-niveauer på simvastatin 40 mg/dag med eller uden ezetimib 10 mg, var der ingen gradvist stigende fordele ud fra de kardiovaskulære resultater ved tillæg af lipid-modificerende 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 de potentielle fordele og risici og bør omhyggeligt monitorere patienterne for tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed, især i de initiale måneder af behandlingen, og når dosis af et af lægemidlerne øges.

Desuden var incidensen af myopati i dette studie ca. 0,24 % hos kinesiske patienter på simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg sammenlignet med 1,24 % hos kinesiske patienter på simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg givet sammen med nicotinsyre/laropiprant 2.000 mg/40 mg med modificeret udløsning. Da den eneste asiatiske population i dette studie var kinesisk, og fordi incidensen af myopati er højere hos kinesiske end ikke-kinesiske patienter, frarådes samtidig administration af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" og lipid-modificerende doser (≥1 g/dag) af niacin (nicotinsyre) hos asiatiske patienter.

Acipimox er strukturmæssigt relateret til niacin. Selvom acipimox ikke er blevet undersøgt, kan risikoen for muskelrelateret toksisk virkning være den samme som for niacin.

Samtidig brug af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" i doser højere end 10 mg/20 mg dagligt og amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem skal undgås. Hos patienter med HoFH frarådes samtidig brug af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" i doser højere end 10 mg/40 mg dagligt 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal", især ved højere doser af Ezetimib/Simvastatin "Hexal", kan have en øget risiko for myopati. Når Ezetimib/Sim­vastatin "Hexal" 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" (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. Administration af elbasvir og grazoprevir sammen med simvastatin er ikke undersøgt. **Dosis af Ezetimib/Simvastatin "Hexal"** **må imidlertid ikke overstige 10 mg/20 mg dagligt 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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 med HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin), der administreres sammen med daptomycin. Der skal udvises forsigtighed ved ordination af HMG-CoA-reduktasehæmmere sammen med daptomycin, da begge stoffer kan forårsage myopati og/eller rhabdomyolyse, når de administreres alene. Det bør overvejes at seponere ezetimib/simvastatin midlertidigt hos patienter, som tager daptomycin, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risikoen. Læs produktinformationen til daptomycin for at få flere oplysninger om den mulige interaktion med HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og for at få mere vejledning om monitorering (se pkt. 4.5).

Leverenzymer

I kontrollerede studier med samtidig administration til patienter af 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 dagligt (n=9.067) eller simvastatin 40 mg dagligt (n=9.077). I en median opfølgningsperiode på 6,0 år var incidensen af vedvarende transaminasestigninger (≥3 x den øvre normalgrænse) 2,5 % for ezetimib/simvastatin 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 at få ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg dagligt (n=4.650) eller placebo (n=4.620) (median opfølgning 4,9 år), var incidensen for efterfølgende transaminase­stigning (>3 x den øvre normalgrænse) 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" påbegyndes, og derefter når det er klinisk indiceret. Patienter titreret til 10 mg/80 mg-dosis bør yderligere have udført leverfunktionsprøve før titrering, 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 serumtransaminasekoncentrationer, 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 dannes i musklerne; derfor kan ALAT, hvis det stiger samtidig med CK, indikere myopati (se ovenfor "Myopati/rhabdomyolyse").

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

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som indtager store mængder alkohol.

Nedsat leverfunktion

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, da virkningen af den øgede ezetimibeksponering ikke kendes (se pkt. 5.2)*.*

Diabetes mellitus

Der er visse tegn på, at statiner som klasse øger blodsukkeret og hos nogle patienter, som har 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 ved statiner 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 dagligt 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 virkning af ezetimib administreret samtidig med fibrater er ikke fastlagt (se ovenfor samt pkt. 4.3 og 4.5).

Antikoagulantia

Hvis Ezetimib/Simvastatin "Hexal" føjes til warfarin, en anden coumarin-antikoagulant, eller fluindion bør International Normalised Ratio (INR) monitoreres hensigtsmæssigt (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). Tegn kan være dyspnø, tør hoste og generel helbredsforringelse (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at patienten har udviklet interstitiel lungesygdom, skal behandling med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" seponeres.

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" indeholder lactose og natrium

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, 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 informationen 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, herunder 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 lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (se pkt. 4.4).

Fibrater kan øge udskillelsen af cholesterol i galden, hvilket kan føre til cholelithiasis. I et præklinisk studie med hunde, øgede ezetimib cholesterolindholdet i galden (se pkt. 5.3). Selvom relevansen af dette prækliniske resultat for mennesker ikke kendes, frarådes samtidig anvendelse af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" og fibrater (se pkt. 4.4).

**Farmakokinetiske interaktioner**

Anbefalinger for samtidig brug af interagerende stoffer er opført i nedenstående tabel (yderligere information findes i teksten; se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Interagerende stoffer** | **Anbefalinger ved ordination** |
| Potente CYP3A4-hæmmere, f.eks.:ItraconazolKetoconazolPosaconazolVoriconazolErythromycinClarithromycinTelithromycinHiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir)BoceprevirTelapravirNefazodonCobicistatCiclosporinDanazolGemfibrozil | **Kontraindiceret sammen med Ezetimib/Simvastatin "Hexal"** |
| Andre fibraterFusidinsyre | Frarådes sammen med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" |
| Niacin (nicotinsyre) (≥1 g/dag) | Frarådes sammen med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" til asiatiske patienter |
| AmiodaronAmlodipinVerapamilDiltiazemNiacin (≥1 g/dag)ElbasvirGrazoprevir | Overstig ikke 10 mg/20 mg Ezetimib/Simvastatin "Hexal" dagligt |
| Lomitapid | Overstig ikke 10 mg/40 mg Ezetimib/Simvastatin "Hexal" dagligt til patienter med HoFH |
| Grapefrugtjuice | Undgå grapefrugt juice sammen med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" |
| Daptomycin | Det bør overvejes at seponere ezetimib/simvastatin midlertidigt hos patienter, som tager daptomycin, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risikoen (se pkt. 4.4). |

Andre lægemidlers virkning på Ezetimib/Simvastatin "Hexal"

Ezetimib/Simvastatin "Hexal"

*Niacin*

I et studie med 15 raske forsøgspersoner resulterede samtidig administration af ezetimib/simvastatin (10 mg/20 mg dagligt i 7 dage) og NIASPAN depottabletter (1.000 mg i 2 dage og 2.000 mg i 5 dage efterfulgt af morgenmad med lavt fedtindhold) i en lille stigning i de gennemsnitlige AUC’er for niacin (22 %) og nicotinurinsyre (19 %). I det samme studie steg de gennemsnitlige AUC’er 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 vurderes ikke at være klinisk signifikant.

*Cholestyramin*

Samtidig behandling med cholestyramin nedsatte middelområdet under kurven (AUC) af total-ezetimib (ezetimib + ezetimibglucuronid) med ca. 55 %. Den trinvise LDL-C-reduktion (lavdensitetslipoproteincholesterol) opnået ved tillæg af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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 af 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 svært nedsat nyrefunktion, 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 crossover-studie over to perioder med tolv raske forsøgspersoner 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 ciclosporins AUC (strækkende sig fra 10 % reduktion til 51 % stigning) sammenlignet med en enkelt 100 mg dosis ciclosporin alene. Der er ikke udført noget kontrolleret studie af virkningen af samtidigt administreret ezetimib på ciclosporineksponering hos nyretransplanterede patienter. Samtidig administration af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" og ciclosporin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Fibrater*

Samtidig behandling med fenofibrat og gemfibrozil øgede koncentrationen af total-ezetimib henholdsvis ca. 1,5 og 1,7 gange. Selvom disse øgninger ikke vurderes at være klinisk signifikante er samtidig administration af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" og gemfibrozil kontraindiceret, og det anbefales ikke sammen med andre fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4).

Simvastatin

Simvastatin er et cytochrom P450 3A4-substrat. Potente cytochrom P450 3A4-hæmmere øger, under behandling med simvastatin, 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 beta-hydroxysyremetabolit). 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal"-behandlingen seponeres under denne behandling (og anvendelse af et alternativt statin overvejes). Der skal udvises forsigtighed, når Ezetimib/Simvastatin "Hexal" kombineres med andre mindre potente CYP3A4-hæmmere, som fluconazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

*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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal"; 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 delvist hæmning af CYP3A4 og/eller OATP1B1.

 *Danazol*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse forøges ved samtidig administration af danazol og Ezetimib/Simvastatin "Hexal"; 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 glucuronideringen 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 systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" seponeres under behandlingen med fusidinsyre. Se også 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" ikke overstige 10 mg/20 mg dagligt 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 hæmning af CYP3A4. Derfor bør Ezetimib/Simvastatin "Hexal"-dosis hos patienter, der samtidig behandles med verapamil, ikke overstige 10 mg/20 mg dagligt.

* *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. Ezetimib/Simvastatin "Hexal"-dosis hos patienter, der samtidig behandles med diltiazem, bør derfor ikke overstige 10 mg/20 mg dagligt.

* *Amlodipin*

Patienter, der behandles med amlodipin samtidigt med simvastatin, har en øget risiko for myopati. I et farmakokinetisk studie forårsagede samtidig administration af amlodipin en forøgelse på 1,6 gange i eksponeringen over for simvastatinsyre. Derfor bør dosis af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" ikke overstige 10 mg/20 mg dagligt hos patienter, der samtidigt får behandling 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal"-dosis derfor ikke overstige 10 mg/40 mg dagligt for patienter, der samtidigt får lomitapid.

* *Ticagrelor*

Samtidig administration af ticagrelor og simvastatin 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 dagligt kan forårsage simvastatinbivirkninger og skal vejes op mod potentielle fordele. Simvastatin havde ingen indvirkning på ticagrelor-plasmaniveauerne. Ticagrelor bør ikke anvendes samtidig med doser af simvastatin over 40 mg.

*Moderate hæmmere af CYP3A4*

Patienter, der tager andre lægemidler med moderat hæmmende virkning på CYP3A4 samtidig med Ezetimib/Simvastatin "Hexal", især højere doser af Ezetimib/Simvastatin "Hexal", 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, inklusive lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir, kan medføre øget 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 dagligt) 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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 være forhøjet ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin og ezetimib/simvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.4).

**Ezetimib/Simvastatin "Hexal"s virkning 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, heller ikke N-acetyltransferase.

*Antikoagulantia*

Samtidig administration af ezetimib (10 mg en gang dagligt) 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 hos patienter, hvor ezetimib blev tilføjet til warfarin eller fluindion. Hvis Ezetimib/Sim­vastatin "Hexal" føjes til warfarin, en anden coumarin-antikoagulant eller fluindion, bør INR monitoreres hensigtsmæssigt (se pkt. 4.4).

Simvastatin

Simvastatin har ikke en hæmmende virkning 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 dagligt virkningen 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 Ezetimib/Sim­vastatin "Hexal" indledes og ofte 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 måles med de intervaller, der almindeligvis bruges til patienter, der behandles med coumarin-antikoagulantia. Hvis dosis af Ezetimib/Simvastatin "Hexal" ændres eller behandlingen seponeres, skal samme procedure gentages. Simvastatinbehandling 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

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

*Ezetimib/Simvastatin "Hexal"*

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" er kontraindiceret under graviditet. Der er ikke tilgængelige kliniske data for brug af ezetimib/simvastatin under graviditet. Dyrestudier af 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 gravide kvinder. Der er modtaget sjældne rapporter om medfødte defekter efter intrauterin eksponering for HMG-CoA-reduktasehæmmere. Dog viste en analyse af ca. 200 prospektivt fulgte graviditeter, hvor der havde været eksponering for simvastatin eller en anden nært beslægtet HMG-CoA-hæmmer i det første trimester, at incidensen af medfødte anomalier var sammenlignelig med den, der ses i resten af befolkningen. Dette antal graviditeter var statistisk set nok 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 anden nært beslægtet HMG-CoA-hæmmer, adskiller sig 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 Ezetimib/Simvastatin "Hexal" ikke bruges til gravide kvinder, kvinder, der ønsker at blive gravide eller formoder graviditet. Behandling med Ezetimib/Simvastatin "Hexal" skal stoppes 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

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" er kontraindiceret under amning. Studier med rotter har vist, at ezetimib udskilles i modermælken. Det er ukendt, om de aktive stoffer i Ezetimib/Sim­vastatin "Hexal" udskilles i human mælk (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- og hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, skal der dog tages højde for, at der har været rapporter om svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

***Bivirkningsliste (kliniske studier)***

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" (eller samtidig administration af ezetimib og simvastatin svarende til Ezetimib/Simvastatin "Hexal") er evalueret med henblik på sikkerhed hos ca. 12.000 patienter i kliniske studier.

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, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger sås hos patienter, der blev behandlet med ezetimib/simvastatin (n=2.404) og med højere incidens end placebo (n=1.340).

|  |
| --- |
| **Bivirkninger med ezetimib/simvastatin og med højere incidens end placebo** |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Hyppighed** |
| Psykiske forstyrrelser  | Søvnproblemer | Ikke almindelig |
| Nervesystemet | Svimmelhed,hovedpine | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen  | Abdominalsmerter,abdominalgener,øvre abdominalsmerter,dyspepsi,flatulens,kvalme,opkastning | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv  | Pruritus,udslæt | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Artralgi,muskelkramper,muskelsvaghed,gener i knogler, led og muskler,nakkesmerter,smerter i ekstremiteterne | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni,træthed,utilpashed,perifere ødemer | Ikke almindelig |
| Undersøgelser | øget ALAT og/eller ASAT,øget CK i blodet | Almindelig |
| Øget bilirubin i blodet,øget urinsyre i blodet,stigning i gamma-glutamyltransferase,øget INR-værdi,tilstedeværelse af protein i urinen,vægttab | Ikke almindelig |

Følgende bivirkninger sås hos patienter, der blev behandlet med ezetimib/simvastatin (n=9.595) og med højere incidens end statiner, når disse blev administreret alene (n=8.883).

|  |
| --- |
| **Bivirkninger med ezetimib/simvastatin og med højere incidens end statiner** |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger**  | **Hyppighed**  |
| Psykiske forstyrrelser | Insomni | Ikke almindelig |
| Nervesystemet | Hovedpine,paræstesi  | Ikke almindelig  |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominal distension,diarré,mundtørhed,dyspepsi,flatulens,gastroøsofageal refluks,opkastning | Ikke almindelig  |
| Hud og subkutane væv | Pruritus,udslæt,urticaria | Ikke almindelig  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi | Almindelig |
| Artralgi,rygsmerter,muskelkramper,muskelsvækkelse,smerter i knogler, led og muskler,smerter i ekstremiteterne  | Ikke almindelig  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni,brystsmerter,træthed,perifere ødemer | Ikke almindelig  |
| Undersøgelser | Øget ALAT og/eller ASAT | Almindelig |
| Øget bilirubin i blodet,øget CK i blodet,stigning i gamma-glutamyltransferase | Ikke almindelig  |

Pædiatrisk population

I et studie med unge (i alderen10-17 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 den øvre normalgrænse eller to på hinanden følgende observationer af CK ≥5 og <10 gange den øvre normalgrænse. 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 den øvre normalgrænse med tegn på nyreskade, ≥5 gange den øvre normalgrænse og <10 gange den øvre normalgrænse ved to på hinanden følgende lejligheder med tegn på nyreskade eller CK ≥10.000 IE/l uden tegn på nyreskade. Incidensen af vedvarende transaminasestigninger (≥3 x den øvre normalgrænse) 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. ezetimib/simvastatin og simvastatin. Incidensen af hospitalsindlæggelser pga. cholecystektomi 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 dagligt (n=4.650) eller placebo (n=4.620), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige i den mediane opfølgningsperiode på 4,9 år. I dette studie blev kun alvorlige bivirkninger samt seponering pga. enhver bivirkning registreret. 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 den øvre normalgrænse) 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 præspecificerede bivirkninger, herunder cancer (9,4 % for ezetimib/simvastatin, 9,5 % for placebo), hepatitis, cholecystektomi eller galdestens- eller pankreatitkomplikationer.

Laboratorieværdier

I studier med samtidig administration var incidensen af klinisk signifikante stigninger i serumtransaminaser (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

Følgende yderligere bivirkninger er rapporteret efter markedsføring med ezetimib/simvastatin eller under kliniske studier eller efter markedsføringen for de individuelle komponenter.

***Blod og lymfesystem:*** Trombocytopeni; anæmi

 ***Immunsystemet:*** Overfølsomhed inklusive anafylaktiske reaktioner (meget sjælden)

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.

***Nervesystemet:*** Perifer neuropati; hukommelsessvækkelse, myasthenia gravis (ikke kendt)

***Øjne:*** Sløret syn, nedsat syn (sjælden), okulær myasteni (ikke kendt)

***Luftveje, thorax og mediastinum:*** Hoste; dyspnø, interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.4)

***Mave-tarm-kanalen:*** Obstipation; pankreatitis; gastritis

***Hud og subkutane væv:*** Alopeci; erythema multiforme; udslæt; urticaria; angioødem, lichenoidt lægemiddeludslæt (meget sjælden)

***Knogler, led, muskler og bindevæv:*** Muskelkramper; myopati\* (inklusive myositis); muskelruptur (meget sjælden), rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt (se pkt. 4.4); tendinopati, undertiden kompliceret af ruptur; immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) (hyppighed ikke kendt)\*\*

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

\*\* Der er i meget sjældne tilfælde beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati, under eller efter behandling med visse statiner. IMNM er klinisk kendetegnet ved: vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som begge vedvarer på trods af seponering af statinbehandlingen; muskelbiopsi, der viser nekrotiserende myopati uden signifikant inflammation; forbedring med immunsupprimerende midler (se pkt. 4.4).

***Metabolisme og ernæring***: Nedsat appetit

***Vaskulære sygdomme***: Hedeture; hypertension

***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***: Smerte

***Lever og galdeveje***: Hepatitis/gulsot; letal og ikke-letal leverinsufficiens; cholelithiasis; cholecystitis

***Det reproduktive system og mammae***: Erektil dysfunktion, gynækomasti (meget sjælden)

***Psykiske forstyrrelser***: Depression, søvnløshed

***Laboratorieværdier:*** Øget alkalisk phosphatase; unormale leverfunktionsprøver.

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 statiner, herunder simvastatin. Den kognitive svækkelse har generelt været ikke-alvorlig og reversibel ved seponering af statiner med variable tidspunkter for indtræden af symptomer (fra 1 dag til år) og resolution af symptomer (median 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**

Ezetimib og simvastatin

I tilfælde af overdosering bør symptomatisk og understøttende behandling initieres. Samtidig administration af ezetimib (1.000 mg/kg) og simvastatin (1.000 mg/kg) tåltes godt i akutte, orale toksicitetsstudier med mus og rotter. Der blev ikke observeret kliniske tegn på toksicitet hos disse dyr. Den estimerede orale LD50 for begge arter var ezetimib ≥1.000 mg/kg/simvastatin ≥1.000 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.

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" er et lipidsænkende lægemiddel, der selektivt hæmmer den intestinale absorption af kolesterol og relaterede plantesteroler og hæmmer den endogene syntese af cholesterol.

Virkningsmekanisme

*Ezetimib/simvastatin*

Plasmakolesterol stammer fra intestinal absorption og endogen syntese. Ezetimib/Simvastatin "Hexal" indeholder ezetimib og simvastatin, to lipidsænkende stoffer, som har komplementære virkningsmekanismer. Ezetimib/Simvastatin "Hexal" nedsætter forhøjet totalcholesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglycerider (TG) og non-højdensitetslipoproteincholesterol (non-HDL-C) og øger højdensitetslipoprotein­cholesterol (HDL-C) gennem hæmning af både cholesterol­absorption og -syntese.

*Ezetimib*

Ezetimib hæmmer den intestinale absorption af cholesterol. Ezetimib er aktivt efter oral indtagelse og har en virkningsmekanisme, der er forskellig fra andre klasser af cholesterolsænkende 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 cholesterol og fytosteroler.

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

Der er udført en række prækliniske studier med henblik på at fastsætte, hvor selektivt ezetimib hæmmer cholesterolabsorptionen. Ezetimib hæmmede absorptionen af [14C]‑cholesterol 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 cholesterol.

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-cholesterol (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-cholesterol moderat samt reducerer plasmatriglyceridkoncentrationen. Som resultat af disse ændringer er koncentrationen af totalcholesterol 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 på 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 10 mg/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 1). Den samlede mortalitet var uændret i denne højrisikogruppe (se tabel 1).

Der var en generel fordel ved alle tilfælde af apopleksi. Der var dog en lille ikke-signifikant stigning i hæmorragisk apopleksi i gruppen med ezetimib/simvastatin sammenlignet med gruppen med simvastatin-monoterapi (se tabel 1). Risikoen for hæmorragisk 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 1**

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald** | **Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 10 mg/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-hæmorragisk apopleksid | 242  | 3,48 %  | 305  | 4,23 %  | 0,793 (0,670, 0,939)  | 0,007  |
| Hæmorragisk 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 10 mg/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 administreret sammen med simvastatin, deres LDL‑C mål ved studiets endepunkt sammenlignet med patienter randomiseret til placebo administreret sammen med simvastatin, henholdsvis 76 % og 21,5 %.

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

I et dobbeltblindet multicentersstudie af 24 ugers varighed blev 214 patienter med type 2-diabetes mellitus behandlet med thiazolidindioner (rosiglitazon 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 de samtidigt 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 blev ikke påvirket af typen af thiazolidindionbehandling.

Virkningen af de forskellige doseringsstyrker for ezetimib/simvastatin (10 mg/10 mg til 10 mg/80 mg dagligt) blev påvist i et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af 12 ugers varighed, som omfattede alle tilgængelige doser af ezetimib/simvastatin og alle relevante doser simvastatin. Når patienter, der fik alle doser af ezetimib/simvastatin, blev sammenlignet med de patienter, der fik alle doser simvastatin, sænkede ezetimib/simva­statin signifikant total-C, LDL-C og TG (se tabel 2) 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 2**

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

**(Middela % ændret fra ubehandlet *baseline*b)**

|  |
| --- |
| **Behandling** |
| (Daglig dosis) | n | Total-C | LDL-C | HDL-C | TGa |
| Poolede data (Alle ezetimib/simvastatin-doser)c | 353 | -38 | -53 | +8 | -28 |
| Poolede data (Alle simvastatindoser)c | 349 | -26 | -38 | +8 | -15 |
| Ezetimib 10 mg | 92 | -14 | -20 | +7 | -13 |
| Placebo | 93 | +2 | +3 | +2 | -2 |
| Ezetimib/simvastatin pr. dosis |
| 10 mg/10 mg | 87 | -32 | -46 | +9 | -21 |
| 10 mg/20 mg | 86 | -37 | -51 | +8 | -31 |
| 10 mg/40 mg | 89 | -39 | -55 | +9 | -32 |
| 10 mg/80 mg | 91 | -43 | -61 | +6 | -28 |
| Simvastatin pr. 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, median % ændring i forhold til *baseline* b *Baseline* – på ikke-lipidsænkende medicin c Ezetimib/simvastatin-doser, poolet (10 mg/10 mg-10 mg/80 mg) 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 studiet 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 (p=0,29) 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.

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" indeholder simvastatin. I to store placebokontrollerede kliniske studier, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20 mg-40 mg; n=4.444 patienter) og Heart Protection Study (40 mg; n=20.536 patienter) blev effekten af simvastatinbehandling vurderet hos patienter med høj risiko for at udvikle koronare hændelser på grund af eksisterende koronar hjertesygdom, diabetes, perifer karsygdom, tidligere slagtilfælde eller andre cerebrovaskulære sygdomme. Det blev vist, at simvastatin forbedrede overlevelsen ved at nedsætte antallet af dødsfald pga. koronar hjertesygdom, reducerede risikoen for ikke-letalt myokardieinfarkt og apopleksi samt at reducerede 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 letal koronar hjertesygdom, ikke-letalt myokardieinfarkt, koronar revaskulariseringsprocedure, ikke-letal eller letal apopleksi 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 = 1.553; 25,7 %) kontra simvastatin 80 mg (n = 1.477; 24,5 %), RR 0,94, 95 % konfidensinterval: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskel i LDL-C mellem de to grupper i studieforløbet 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 et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie randomiseret til enten ezetimib 10 mg sammen med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) eller simvastatin (10 mg, 20 mg 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 % *versu*s 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 virkningen på lipidparametrene den samme.

Virkning og sikkerhed for ezetimib administreret sammen med doser af simvastatin på over 40 mg dagligt er ikke undersøgt hos børn i alderen 10-17 år. Langtidsvirkningen 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 ezetimib/simvastatin 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 et dobbeltblindet, randomiseret studie af 12 ugers varighed, der inkluderede 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 mg til 80 mg simvastatin (n=5) blev der opnået en reduktion i LDL-C på 13 % fra *baseline* med simvastatin 40 mg. Samtidig 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 "Hexal" (10 mg/80 mg, n=5), sås en reduktion i LDL-C 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 blev 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 ved simvastatin 20 mg alene og 38 % ved 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-letalt myokardieinfarkt eller hjertedødsfald, apopleksi eller revaskulariseringsprocedurer) hos kun de patienter, der initialt var randomiseret til ezetimib/simvastatin (n=4.193) eller placebogruppen (n=4.191). De sekundære analyser omfattede samme sammensætning analyseret for hele den kohorte (ved studie*baseline* 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 effektiviteten 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 3. Ezetimib/simvastatin reducerede signifikant risikoen for apopleksi og revaskularisering med ikke-signifikante numeriske forskelle i ezetimib/simvastatins favør mht. ikke-letalt myokardieinfarkt og hjertedødsfald.

**Tabel 3**

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Udfald**  | **Ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg (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 |
| Apopleksi | 171 (3,7 %) | 210 (4,5 %) | 0,81 (0,66-0,99) | 0,038 |
| Ikke-hæmorragisk apopleksi | 131 (2,8 %) | 174 (3,8 %) | 0,75 (0,60-0,94) | 0,011 |
| Hæmorragisk apopleksi | 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 hændelser (MAE)b | 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

bStørre aterosklerotiske hændelser, defineret som sammensætningen af ikke-letalt myokardieinfarkt, koronar hjertedød, ikke-hæmorragisk apopleksi eller revaskularisering

Den absolutte reduktion i LDL-cholesterol, 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 Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS)* var et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med en medianvarighed på 4,4 år, der blev udført hos 1.873 patienter med asymptomatisk aortastenose dokumenteret ved Doppler-måling af peak flow-hastigheden i aorta, der lå i området 2,5 m/sek. til 4,0 m/sek. Kun patienter, der ansås for ikke at have brug for statinbehandling til reduktion af aterosklerotisk kardiovaskulær sygdomsrisiko, blev inkluderet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til dagligt at få placebo eller samtidig administration af ezetimib 10 mg og simvastatin 40 mg.

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-hæmorragisk apopleksi. 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 (*hazard ratio* 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 (*hazard ratio* 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) (*hazard ratio* 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 *versus* 70, p = 0,01). Den kliniske relevans af denne observation er usikker, da det samlede antal patienter i det større SHARP-studie med nyopståede 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

*Ezetimib/Simvastatin "Hexal"*

Ezetimib/Simvastatin "Hexal" 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) nås 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) har ingen effekt på den orale biotilgængelighed af ezetimib ved administration 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, at simvastatin undergår udtalt first-pass-metabolisme i leveren. Hovedmetabolitterne af simvastatin i human plasma er β-hydroxysyren og fire andre aktive metabolitter.

I forhold til faste var plasmaprofilerne for begge 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-hydroxysyren 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 de omtalte farmakokinetiske studier 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-hydroxysyren 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*

Simvastatinsyre optages aktivt i hepatocytterne via transportproteinet OATP1B1.

Simvastatin er et substrat af efflukstransportøren BCRP.

Efter indgift af en oral dosis af 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 i.v.-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 eller 6) sammenlignet med raske frivillige. I et 14-dages studie med gentagne doser (10 mg dagligt) 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 (Child Pugh score >9) nedsat leverfunktion, 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 svært nedsat nyrefunktion (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 genvarianten SLCO1B1, 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 simvastatin, 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 observerede toksiske virkninger hovedsageligt de samme som dem, der er forbundet med statiner. Nogle af de toksiske virkninger 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 fandtes 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 1.800 gange over AUC-niveauet for de aktive metabolitter). Der var intet, der tydede på, at samtidig administration af ezetimib påvirkede simvastatins myotoksiske potentiale.

Der blev observeret visse leverpåvirkninger ved lave eksponeringer (≤1x 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 cholesterolniveauer opnået hos de berørte hunde.

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

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

Ezetimib

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

Langtidskarcinogenicitetstest med ezetimib var negative.

Ezetimib havde ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter og fandtes heller ikke teratogent hos rotter og kaniner eller påvirkede 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 karcinogenicitet, 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**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Croscarmellosenatrium

Cellulose, mikrokrystallinsk

Ascorbinsyre

Citronsyre, vandfri

Butylhydroxyanisol

Propylgallat

Magnesiumstearat

Pigmentblanding

Lactosemonohydrat

Jernoxid gul (E172)

Jernoxid rød (E172)

Jernoxid sort (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**

Tabletterne er pakket i OPA/AL/PVC-Al blister.

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg/10 mg: 58479

10 mg/20 mg: 58480

10 mg/40 mg: 58481

10 mg/80 mg: 58482

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. august 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. juni 2023