

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Vasitimb 10 mg/10 mg tablete
 Vasitimb 10 mg/20 mg tablete
 Vasitimb 10 mg/40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 10 mg simvastatina.
 Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 20 mg simvastatina.
 Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 40 mg simvastatina.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

	10 mg/10 mg tablete	10 mg/20 mg tablete	10 mg/40 mg tablete
laktoza	56,05 mg	121,6 mg	252,7 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

10 mg/10 mg tablete so rumenkasto bele, okrogle, rahlo izbočene tablete s prirezanimi robovi, premera 6 mm.

10 mg/20 mg tablete so rožnato bele, ovalne, izbočene tablete, z dolžino tablete 11 mm in širino 5,5 mm.

10 mg/40 mg tablete so bele do skoraj bele, izbočene tablete v obliki kapsule. Velikost tablete: 14 mm x 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje srčnožilnih dogodkov

Zdravilo Vasitimb je indicirano za zmanjšanje tveganja za srčnožilne dogodke (glejte poglavje 5.1) pri bolnikih s koronarno boleznijo srca (*Coronary Heart Disease – CHD*) in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (*Acute Coronary Syndrome – ACS*), ne glede na to, ali so predhodno prejeli statin ali ne.

Hiperholesterolemija

Zdravilo Vasitimb je indicirano za dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano hiperlipidemijo, pri katerih je primerna uporaba kombiniranega zdravila:

- kadar zdravljenje samo s statinom ne zadostuje,
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s statinom in z ezetimibom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoDH)

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Vositimb je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s HoDH. Bolniki lahko prejema tudi dodatno zdravljenje (npr. aferezo LDL [lipoproteini nizke gostote]).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odobrene jakosti zdravila Vositimb ne omogočajo vseh odmerkov.

Hiperholesterolemija

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za znižanje ravni lipidov in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Vositimb.

Zdravilo se jemlje peroralno, zvečer, odmerki so v razponu od 10 mg/10 mg na dan do 10 mg/80 mg na dan. Običajni odmerek je 10 mg/20 mg na dan ali 10 mg/40 mg na dan, ki ga bolnik vzame v enkratnem odmerku zvečer. Odmerek 10 mg/80 mg priporočamo le za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za srčnožilne zaplete, in sicer, ko pri zdravljenju z nižjimi odmerki niso bili doseženi pričakovani cilji in ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavji 4.4. in 5.1). Pred začetkom zdravljenja ali spremembo odmerka je treba upoštevati bolnikovo raven holesterola LDL, stopnjo tveganja za koronarne bolezni ter odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola.

Odmerek zdravila Vositimb je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na znano učinkovitost različnih jakosti zdravila Vositimb (glejte poglavje 5.1, preglednica 2) in glede na bolnikov odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola. Če je potrebno, prilagajanje odmerka poteka v najmanj 4-tedenskih presledkih. Zdravilo Vositimb se lahko jemlje s hrano ali brez. Tablete se ne sme prelomiti.

Bolniki s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi

V študiji zmanjšanja tveganja za srčnožilne dogodke (IMPROVE-IT) je bil začetni odmerek 10 mg/40 mg enkrat na dan zvečer. Odmerek 10 mg/80 mg priporočamo le v primeru, ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Priporočeni začetni odmerek za bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je 10 mg/40 mg na dan, zvečer. Odmerek 10 mg/80 mg priporočamo le v primeru, ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte zgoraj; poglavji 4.3 in 4.4). Zdravilo Vositimb se lahko pri teh bolnikih uporablja kot dodatek drugim oblikam hipolipemičnega zdravljenja (npr. aferezi LDL) ali če te vrste zdravljenja niso na voljo.

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Vositimb jemljejo lomitapid, odmerek zdravila Vositimb ne sme preseči 10 mg/40 mg na dan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo Vositimb je treba vzeti ≥ 2 uri pred ali ≥ 4 ure po zaužitju adsorbentov žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Vositimb jemljejo amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem ali zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, odmerek zdravila Vositimb ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Vositimb jemljejo odmerke niacina, ki zmanjšajo raven lipidov (≥ 1 g/dan), odmerek zdravila Vositimb ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravljenje je treba uvesti po priporočilih specialista.

Mladostniki ≥ 10 let (stopnja pubertete: fantje s stopnjo zrelosti II po Tannerju ali višjo in dekleta vsaj eno leto po menarhi): klinične izkušnje pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) so omejene. Priporočeni običajni začetni odmerek je 10 mg/10 mg enkrat na dan zvečer. Priporočeni razpon odmerkov je 10 mg/10 mg do največ 10 mg/40 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Otroci < 10 let: zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti zdravila Vositimb ne priporočamo za uporabo pri otrocih, mlajših od 10 let (glejte poglavje 5.2). Izkušnje pri otrocih pred puberteto so omejene.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (5 do 6 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno (7 do 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) ali hudo (> 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) okvaro jeter zdravljenja z zdravilom Vositimb ne priporočamo. (Glejte poglavji 4.4 in 5.2.)

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije ≥ 60 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m² je priporočeni odmerek zdravila Vositimb 10 mg/20 mg enkrat na dan, zvečer (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Večje odmerke je treba uvesti previdno.

Način uporabe

Zdravilo Vositimb je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo Vositimb se lahko vzame zvečer, kot enkratni odmerek.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6),
- aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno povečanje serumskih transaminaz,
- sočasno jemanje močnih zaviralcev CYP3A4 (učinkovin, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) (npr. itraconazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, zaviralcev proteaze HIV (npr. nefinavira), boceprevirja, telaprevirja, nefazodona in zdravil, ki vsebujejo kobicistat) (glejte poglavji 4.4 in 4.5),
- sočasno jemanje gemfibrozila, ciklosporina ali danazola (glejte poglavji 4.4 in 4.5),
- sočasna uporaba lomitapida in zdravila Vositimb v odmerkih > 10 mg/40 mg pri bolnikih s HoDH (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Miopatija/rabdomioliza

Po začetku trženja so za ezetimib poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je sočasno z ezetimibom jemala statin. Pri zdravljenju samo z ezetimibom pa so o rabdomiolizi poročali zelo redko in zelo redko v primerih, ko so ezetimib dodali drugim zdravilom z znanim večjim tveganjem za rabdomiolizo.

Zdravilo Vastimb vsebuje simvastatin. Simvastatin, tako kot ostali zaviralci reduktaze HMG-CoA, občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot bolečina v mišicah, mišična občutljivost ali šibkost mišic, z vrednostjo kreatin kinaze (CK) nad 10-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN). Miopatija se včasih pokaže v obliki rabdomiolize z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje, smrtni primeri pa so bili zelo redki. Tveganje za miopatijo se poveča pri visoki inhibitorni aktivnosti encima reduktaze HMG-CoA v plazmi (kot je povečana količina simvastatina in njegove kisline v plazmi), kar je lahko deloma posledica medsebojnega delovanja zdravil, ki vplivajo na metabolizem simvastatina in/ali prenašalne poti (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo pri simvastatinu je tako kot pri ostalih zaviralcih reduktaze HMG-CoA odvisno od velikosti odmerka. Po podatkih iz kliničnih preizkušanj, v katerih se je s simvastatinom zdravilo 41.413 bolnikov, med katerimi je bilo 24.747 (približno 60 %) bolnikov vključenih v študije z medianim časom spremljanja vsaj 4 leta, je bila pojavnost miopatije pri odmerku 20 mg/dan približno 0,03 %, pri odmerku 40 mg/dan približno 0,08 %, pri odmerku 80 mg/dan pa približno 0,61 %. V teh preizkušanjih so bolnike skrbno spremljali, nekatera zdravila, ki lahko povzročajo interakcije, pa so bila izključena.

V kliničnem preizkušanju, v katerem so se bolniki z miokardnim infarktom v anamnezi zdravili s simvastatinom v odmerku 80 mg/dan (povprečni čas spremljanja 6,7 let), je bila pojavnost miopatije približno 1,0 % v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 20 mg/dan. Približno polovica teh primerov miopatije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %. (Glejte poglavji 4.8 in 5.1.)

Tveganje za miopatijo je večje pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg, v primerjavi z drugimi terapijami s statini s podobno učinkovitostjo zmanjševanja holesterola LDL. Zato se lahko 10 mg/80 mg odmerek zdravila ezetimib/simvastatin uporablja le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za srčnožilne zaplete, in sicer, ko pri zdravljenju z nižjimi odmerki niso bili doseženi pričakovani cilji in ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/80 mg in ki potrebujejo tudi drugo zdravilo, ki lahko medsebojno deluje z zdravilom ezetimib/simvastatin, je treba uporabiti nižji odmerek zdravila ezetimib/simvastatin ali alternativni režim zdravljenja s statini z manjšo možnostjo medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (glejte odstavek Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki jo povzroča medsebojno delovanje z drugimi zdravili v nadaljevanju ter poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

V preizkušanju IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) so 18.144 bolnikov s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi randomizirali tako, da so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg na dan (n = 9.067) ali simvastatin v odmerku 40 mg na dan (n = 9.077). V obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) je znašala pojavnost miopatije pri zdravilu ezetimib/simvastatin 0,2 % in pri simvastatinu 0,1 %. Miopatija je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK \geq 10-kratna ZMN ali dveh zaporednih vrednostih CK med \geq 5-kratno in $<$ 10-kratno ZMN. Pojavnost rabdomiolize je znašala pri zdravilu ezetimib/simvastatin 0,1 % in pri simvastatinu 0,2 %. Rabdomioliza je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK \geq 10-kratna ZMN z znaki poškodbe ledvic, dveh zaporednih vrednostih CK med \geq 5-kratno in $<$ 10-kratno ZMN z znaki poškodbe ledvic, ali vrednosti CK \geq 10.000 i.e./l brez znakov poškodbe ledvic. (Glejte poglavje 4.8.)

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kliničnem preizkušanju, v katerem so več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/20 mg na dan (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620) (mediani čas spremljanja 4,9 let), je znašala pojavnost miopatije pri zdravilu ezetimib/simvastatin 0,2 % in pri placebo 0,1 %. (Glejte poglavje 4.8.)

V kliničnem preizkušanju, v katerem so bolnike z visokim tveganjem za pojav srčnožilne bolezni zdravili s simvastatinom 40 mg/dan (mediani čas spremljanja 3,9 let), je bila pojavnost miopatije pri bolnikih, ki niso Kitajci, približno 0,05 % (n = 7.367), pri Kitajcih pa 0,24 % (n = 5.468). Ker so bili v tem kliničnem preizkušanju od azijske populacije vključeni le Kitajci, je pri predpisovanju zdravila ezetimib/simvastatin bolnikom azijskega porekla potrebna previdnost, uporabiti pa je treba najnižji možni odmerek.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Vastimb prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Zmanjšano delovanje transportnih beljakovin

Zmanjšano delovanje jetrnih transportnih beljakovin OATP lahko poveča sistemsko izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline in poveča tveganje za pojav miopatije in rabdomiolize. Zmanjšano delovanje se lahko pojavi kot posledica zaviralnega učinka drugih zdravil (npr. ciklosporina) ali pri bolnikih, ki so nosilci genotipa SLCO1B1 c.521T>C.

Bolniki, nosilci alela gena SLCO1B1 (c.521T>C), ki kodira manj aktivno beljakovino OATP1B1, imajo povišano sistemsko izpostavljenost simvastatinu v obliki kisline in povečano tveganje za pojav miopatije. Tveganje za pojav miopatije, povezane z visokim odmerkom (80 mg) simvastatina, znaša brez genetskega testiranja na splošno okoli 1 %. Na osnovi rezultatov preskušanja SEARCH imajo homozigotni nosilci alela C (imenovani tudi CC), ki so bili zdravljeni z 80 mg odmerkom, 15 % tveganje za pojav miopatije v enem letu, medtem ko znaša tveganje pri heterozigotnih nosilcih alela C (CT) 1,5 %. Pri bolnikih z najbolj pogostim genotipom (TT) je tveganje 0,3 % (glejte poglavje 5.2). Kjer je možno, je treba pri posameznih bolnikih pred predpisovanjem 80 mg odmerka simvastatina pri oceni koristi in tveganja upoštevati genotipizacijo prisotnosti alela C in se pri nosilcih genotipa CC izogibati visokim odmerkom. Kljub temu pa odsotnost tega gena pri genotipizaciji ne izključuje možnosti pojava miopatije.

Merjenje vrednosti kreatin kinaze

Vrednost kreatin kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti kateregakoli verjetnega drugega vzroka za njen porast, saj je meritev težko utemeljiti. Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana (> 5 x ZMN), je treba preiskavo čez 5 do 7 dni ponoviti, da potrdimo rezultat.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki se začnejo zdraviti z zdravilom Vastimb ali pri katerih odmerek zdravila Vastimb povečamo, je treba seznaniti s tveganjem za miopatijo in jim naročiti, naj takoj poročajo o nepojasnjenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic.

Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja je treba izmeriti vrednost CK, da dobimo referenčno izhodiščno vrednost, v naslednjih primerih:

- pri starejših (\geq 65 let),
- pri ženskem spolu,

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- pri ledvični okvari,
- pri nenadzorovanem hipotiroidizmu,
- pri osebni ali družinski anamnezi dednih mišičnih bolezni,
- pri bolnikih s predhodnim toksičnim delovanjem statina ali fibrata na mišice,
- pri zlorabi alkohola.

V teh primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na možno korist, priporočamo pa še klinični nadzor. Če je bolnik pri zdravljenju s fibratom ali statinom že kdaj imel težave z mišicami, je treba zdravljenje s katerikoli zdravilom, ki vsebuje statin (kot je zdravilo Vasitimb), začeti previdno. Če je izhodiščna vrednost CK pomembno zvišana ($> 5 \times \text{ZMN}$), bolnik zdravila ne sme začeti jemati.

Med zdravljenjem

Če se pri bolniku, ki jemlje zdravilo Vasitimb, pojavijo bolečine v mišicah, šibkost mišic ali krči v mišicah, je treba določiti vrednost CK. Če je ta vrednost v odsotnosti večjega telesnega napora pomembno zvišana ($> 5 \times \text{ZMN}$), je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, lahko razmislimo o prekinitvi zdravljenja tudi, če so vrednosti CK $< 5 \times \text{ZMN}$. Če iz kateregakoli drugega vzroka sumimo na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *immune-mediated necrotizing myopathy*). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita (glejte poglavje 4.8).

Če simptomi izginejo in se vrednost CK vrne na normalo, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravila Vasitimb ali uvedbi drugega zdravila, ki vsebuje statin, v najnižjem odmerku in ob natančnem spremljanju bolnika.

Večji delež miopatije so opazili pri bolnikih, ki so jim povečali odmerek simvastatina na 80 mg (glejte poglavje 5.1). Priporočamo periodično merjenje CK, saj je to lahko koristno pri ugotavljanju subkliničnih primerov miopatije. Vendar pa takšno spremljanje ne zagotavlja preprečitve miopatije.

Zdravljenje z zdravilom Vasitimb je treba začasno prekiniti nekaj dni pred večjimi elektivnimi operacijami in ob nenadnih hujših boleznih ali operacijah.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki jo povzroča medsebojno delovanje z drugimi zdravili (glejte tudi poglavje 4.5)

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se pomembno poveča pri sočasni uporabi zdravila Vasitimb z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, zdravila, ki vsebujejo kobicistat) pa tudi s ciklosporinom, danazolom in gemfibrozilom. Uporaba teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ker zdravilo Vasitimb vsebuje simvastatin, je tveganje za miopatijo in rabdomiolizo večje tudi pri sočasnem jemanju drugih fibratov, odmerkov niacina, ki zmanjšajo raven lipidov ($\geq 1 \text{ g/dan}$), ali pri sočasnem jemanju amiodarona, amlodipina, verapamila ali diltiazema in določenih odmerkov zdravila Vasitimb (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in zdravila Vasitimb. Pri bolnikih s HoDH se lahko to tveganje poveča pri sočasni uporabi lomitapida in zdravila Vasitimb (glejte poglavje 4.5).

Posledično je glede zaviralcev CYP3A4 kontraindicirana uporaba zdravila Vasitimb sočasno z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci proteaze HIV (npr.

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nelfinavirjem), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom in zdravili, ki vsebujejo kobicistat (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če je zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 (učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) neizogibno, je treba v času zdravljenja prekiniti jemanje zdravila Vasitimb (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Poleg tega je potrebna previdnost tudi pri kombiniranju zdravila Vasitimb z določenimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izogibati se je treba sočasemu uživanju soka grenivke in zdravila Vasitimb.

Zdravila Vasitimb se ne sme dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline oz. še sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli fusidno kislino in statine, so poročili o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih primerih, ko je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, je treba opotrebi po sočasnem dajanju zdravila Vasitimb in fusidne kisline razmisliti za vsak primer posebej, zdravljenje pa izvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Kombinirani uporabi zdravila Vasitimb v odmerkih, večjih od 10 mg/20 mg na dan, in odmerkom niacina, ki zmanjšajo raven lipidov (≥ 1 g/dan), se je treba izogibati, razen če obstaja verjetnost, da bi klinična korist odtehtala povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Med sočasno uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), se je v redkih primerih pojavila miopatija/rabdomioliza, pri čemer lahko miopatijo povzroči eno ali drugo zdravilo, če se jemlje posamezno.

V kliničnem preizkušanju (mediani čas spremljanja 3,9 let), ki je vključevalo bolnike z visokim tveganjem za pojav srčnožilne bolezni, z dobro nadzorovanim holesterolom LDL in ki so bili zdravljeni s simvastatinom 40 mg/dan, z ali brez ezetimiba v odmerku 10 mg, pri dodatku niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ni bilo dodatnega pozitivnega vpliva na pojavnost srčnožilnih dogodkov. Zdravniki, ki razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s simvastatinom in z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin, morajo zato natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Prav tako je treba bolnike natančno spremljati glede katerih koli znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

V tem preizkušanju je bila dodatno ugotovljena večja pojavnost miopatije pri kitajskih bolnikih, ki so prejeli simvastatin 40 mg ali ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg sočasno z nikotinsko kislino/laropiprantom s prirejenim sproščanjem v odmerku 2.000 mg/40 mg (1,24 %) v primerjavi s kitajskimi bolniki, ki so prejeli simvastatin 40 mg ali ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (0,24 %). Ker so bili v to klinično preizkušanje od azijske populacije vključeni le Kitajci, pri katerih je pojavnost miopatije večja kot pri bolnikih, ki niso Kitajci, pri bolnikih azijskega porekla sočasne uporabe zdravila Vasitimb in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ne priporočamo.

Acipimoks je strukturno podoben niacinu. Čeprav acipimoksa niso preučevali, je tveganje za pojav toksičnih učinkov na mišice verjetno podobno tistemu pri niacinu.

Kombinirani uporabi zdravila Vasitimb v odmerkih, večjih od 10 mg/20 mg na dan, in amiodarona, amlodipina, verapamila ali diltiazema se je treba izogibati. Pri bolnikih s HoDH se je treba izogibati

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sočasni uporabi lomitapida in zdravila Vasitimb v odmerkih, večjih od 10 mg/40 mg dnevno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Vasitimb, predvsem v večjih odmerkih, sočasno z drugimi zdravili, ki v terapevtskih odmerkih zmerno zavirajo CYP3A4, imajo lahko povečano tveganje za miopatijo. Pri sočasnem jemanju zdravila Vasitimb z zmernimi zaviralci CYP3A4 (učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 2- do 5- krat), bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Za določene zmerne zaviralce CYP3A4, kot je na primer diltiazem, znaša najvišji priporočeni odmerek zdravila Vasitimb 10 mg/20 mg (glejte poglavje 4.2).

Simvastatin je substrat efluksnega prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - Breast Cancer Resistant Protein). Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir), lahko vodi do zvečanih plazemskih koncentracij simvastatina in do zvečanega tveganja za miopatijo, zato je treba, odvisno od predpisanega odmerka, razmisliti o prilagoditvi odmerka simvastatina. Sočasne uporabe elbasvirja in grazoprevirja s simvastatinom niso preučevali. Vseeno pa odmerek zdravila Vasitimb ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Vasitimb skupaj s fibrati niso preučevali. Tveganje za miopatijo je večje, če se simvastatin uporablja sočasno s fibrati (posebno z gemfibrozilom). Zato je sočasna uporaba zdravila Vasitimb in gemfibrozila kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), sočasne uporabe z drugimi fibrati pa ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Daptomicin

Pri sočasni uporabi zaviralcev HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin in ezetimib/simvastatin) in daptomicina so poročali o primerih miopatije in/ali rabdomiolize. Pri predpisovanju zaviralcev HMG-CoA reduktaze z daptomicinom je potrebna previdnost, ker lahko katera koli izmed obeh učinkovin povzroči miopatijo in/ali rabdomiolizo, če se jemlje posamezno. Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom ezetimib/simvastatin, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganje. Za dodatne informacije glede možnih interakcij z zaviralci HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin in ezetimib/simvastatin) in za nadaljnja navodila v zvezi s spremljanjem, upoštevajte navodila o predpisovanju za daptomicin (glejte poglavje 4.5).

Jetrni encimi

V kontroliranih preizkušanjih sočasne uporabe pri bolnikih, ki so jemali ezetimib s simvastatinom, so opazili zaporedna zvišanja transaminaz ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) (glejte poglavje 4.8).

V študiji IMPROVE-IT so 18.144 bolnikov s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi randomizirali tako, da so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg na dan ($n = 9.067$) ali simvastatin v odmerku 40 mg na dan ($n = 9.077$). V obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) je bila pri zdravilu ezetimib/simvastatin pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) 2,5 % in pri simvastatinu 2,3 %. (Glejte poglavje 4.8.)

V kontrolirani klinični študiji, v kateri so več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/20 mg na dan ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$) (mediana čas spremljanja 4,9 let), je bila pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($> 3 \times \text{ZMN}$) pri zdravilu ezetimib/simvastatin 0,7 % in pri placebo 0,6 % (glejte poglavje 4.8).

Izvajanje jetrnih testov priporočamo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vasitimb, kasneje pa kadar je to klinično indicirano. Pri bolnikih, katerim odmerek povečamo na 10 mg/80 mg, moramo opraviti dodaten test pred povečanjem odmerka, 3 mesece po povečanju odmerka na 10 mg/80 mg ter periodično (npr. vsakih 6 mesecev) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolnikom, pri katerih se zviša raven serumskih transaminaz, in pri njih merjenje takoj ponoviti in jih ves čas zdravljenja pogosteje ponavljati. Če se vrednosti transaminaz še naprej zvišujejo in še posebej, če dosežejo 3 x ZMN in pri tej vrednosti vztrajajo dalj časa, je treba zdravljenje prekiniti. Upoštevajte, da ALT (alanin-aminotransferaza) lahko izvira iz mišic, zato lahko naraščanje ALT skupaj s CK kaže na miopatijo (glejte zgoraj Miopatija/rabdomioliza).

Pri bolnikih, ki so jemali statine, vključno s simvastatinom, so v obdobju trženja zdravila redko poročali o odpovedi jeter s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida. Če se med zdravljenjem z zdravilom Vositimb pojavi huda okvara jeter s kliničnimi simptomi in/ali hiperbilirubinemijo ali zlatenico, je treba terapijo takoj ukiniti. Če ne najdete drugega vzroka za nastanek, ne smete ponovno začeti zdravljenja z zdravilom Vositimb.

Zdravilo Vositimb je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola.

Okvara jeter

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro jeter niso znani, uporabe zdravila Vositimb pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini, kot razred zdravil, zvišajo raven glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo hiperglikemijo, pri kateri so potrebni ukrepi kot pri sladkorni bolezni. Vendar pa zmanjšanje tveganja za žilne dogodke pri uporabi statinov odtehta omenjeno tveganje, zato le-to ne bi smelo biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks telesne mase (ITM) > 30 kg/m², povišani trigliceridi, hipertenzija) je treba spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami, tako s kliničnega kot tudi z biokemičnega vidika.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost ezetimiba pri sočasni uporabi s simvastatinom pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 10 do 17 let, so ocenjevali v kontroliranem kliničnem preizkušanju pri odraščajočih fantih (stopnja II po Tanner-ju ali višja) in dekletih vsaj eno leto po menarhi.

V tej manjši kontrolirani študiji pri odraščajočih fantih in dekletih večinoma ni bilo nobenega določljivega učinka na rast ali spolno dozorevanje in nobenega učinka na dolžino menstrualnega ciklusa pri dekletih. Vendar pa učinkov ezetimiba na rast in spolno dozorevanje v obdobju zdravljenja daljšem od 33 tednov niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba pri uporabi skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali.

Ezetimiba pri bolnikih, mlajših od 10 let, in deklicah pred menarho niso preučevali. (Glejte poglavji 4.2 in 4.8.)

Pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še nista bili dokazani (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Antikoagulantni

Če zdravilo Vositimb dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR) (glejte poglavje 4.5).

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki bolezni lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, hujšanje in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske bolezni pljuč, je treba zdravljenje z zdravilom Vositimb prekiniti.

Zdravilo Vositimb vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

K morebitnim interakcijam z zaviralci HMG-CoA reduktaze lahko prispevajo številni mehanizmi. Zdravila ali rastlinski pripravki, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali prenašalne poti (npr. OATP1B), lahko povečajo koncentracije simvastatina in njegove kisline v plazmi in lahko vodijo do povečanega tveganja za miopatijo/rabdomiolizo.

Za več podatkov glede možnih interakcij s simvastatinom in/ali glede možnega vpliva na spremembe delovanja encimov ali prenašalnih poti ter morebitni prilagoditvi sheme odmerjanja upoštevajte navodila o predpisovanju vseh sočasno uporabljenih zdravil.

Farmakodinamične interakcije

Interakcije s hipolipemičnimi zdravili, ki lahko že sama povzročijo miopatijo

Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je povečano pri sočasnem jemanju simvastatina s fibrati. Poleg tega obstaja tudi farmakokinetična interakcija med simvastatinom in gemfibrozilom, zaradi katere se zvišajo plazemske koncentracije simvastatina (glejte Farmakokinetične interakcije v nadaljevanju ter poglavji 4.3 in 4.4). Med sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), se je v redkih primerih pojavila miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4).

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar povzroči nastanek žolčnih kamnov. V predklinični študiji pri psih je ezetimib povečal količino holesterola v žolču iz žolčnika (glejte poglavje 5.3). Čeprav pomen tega predkliničnega izsledka za uporabo pri ljudeh ni znan, sočasne uporabe zdravila Vositimb in fibratov ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Priporočila za predpisovanje za učinkovine, ki vstopajo v interakcijo, so zbrana v spodnji preglednici (dodatne podrobnosti so na voljo v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, povezano z večjim tveganjem za miopatijo/rabdomiolizo

Učinkovine, ki vstopajo v interakcijo	Priporočila za predpisovanje
PI_Text065342_1	- Updated: Page 11 of 35

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

močni zaviralci CYP3A4, npr. itakonazol ketokonazol posakonazol vorikonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir) boceprevir telaprevir nefazodon kobicistat ciklosporin danazol gemfibrozil	kontraindicirani z zdravilom Vasitimb
ostali fibrati fusidna kislina	ne priporočamo za uporabo z zdravilom Vasitimb
niacin (nikotinska kislina) (≥ 1 g/dan)	pri bolnikih azijskega porekla ne priporočamo sočasne uporabe z zdravilom Vasitimb
amiodaron amlodipin verapamil diltiazem niacin (≥ 1 g/dan) elbasvir grazoprevir	ne prekoračite odmerka zdravila Vasitimb 10 mg/20 mg na dan
lomitapid	pri bolnikih s HoDH ne prekoračite odmerka zdravila Vasitimb 10 mg/40 mg na dan
daptomicin	pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z ezetimib/simvastatinom, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganje (glejte poglavje 4.4)
ticagrelor	odmerki zdravila Vasitimb, večji od 10 mg/40 mg na dan, niso priporočljivi
sok grenivke	pri jemanju zdravila Vasitimb ni priporočljivo pitje soka grenivke

Učinek drugih zdravil na zdravilo ezetimib/simvastatin

Ezetimib/simvastatin

Niacin: V študiji, v katero je bilo vključenih 15 zdravih odraslih, sta se pri sočasni uporabi z zdravilom ezetimib/simvastatin (10 mg/20 mg dnevno, 7 dni) nekoliko povečali vrednosti AUC niacina (22 %) in nikotinurične kisline (19 %), ki so ju bolniki zaužili z zdravilom NIASPAN tablete s podaljšanim sproščanjem (2 dni 1.000 mg in 5 dni 2.000 mg po zajtrku z malo maščobami). V isti študiji so se pri sočasni uporabi z zdravilom NIASPAN rahlo povečale povprečne vrednosti AUC ezetimiba (9 %), skupnega ezetimiba (26 %), simvastatina (20 %) in simvastatina v obliki kisline (35 %). (Glejte poglavji 4.2 in 4.4.)

Študije medsebojnega delovanja z večjimi odmerki simvastatina niso bile izvedene.

Ezetimib

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Antacidi: sočasna uporaba antacidov je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Zmanjšanje hitrosti absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Holestiramin: sočasna uporaba holestiramina je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib-glukuronid) za približno 55 %. Dodatno zmanjšanje vrednosti holesterola LDL, če dodamo zdravilo Vositimb holestiraminu, je lahko manjše zaradi te interakcije (glejte poglavje 4.2).

Ciklosporin: V študiji pri osmih bolnikih po transplantaciji ledvice, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejeli enak odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC celokupnega ezetimiba po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba povečala za 3,4-krat (v razponu od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi s kontrolno zdravo populacijo (iz druge študije), ki je prejela samo ezetimib (n = 17). V neki drugi študiji je bila pri bolniku s presajeno ledvico in s hudo okvaro ledvic, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolnih skupinah, v katerih so bolniki prejeli samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih oseb, sta jemanje 20 mg ezetimiba dnevno 8 dni in enkratni odmerek 100 mg ciklosporina na 7. dan povzročila povprečno 15 % povečanje AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi s samo enkratnim 100 mg odmerkom ciklosporina. Nadzorovane študije o vplivu sočasno jemanega ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. Sočasna uporaba zdravila Vositimb in ciklosporina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Fibrati: pri sočasni uporabi fenofibrata oz. gemfibrozila so se koncentracije celokupnega ezetimiba povečale za približno 1,5-krat oz. 1,7-krat. Čeprav ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna, je sočasna uporaba zdravila Vositimb in gemfibrozila kontraindicirana, sočasne uporabe z drugimi fibrati pa ne priporočamo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Simvastatin

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Med zdravljenjem s simvastatinom močni zaviralci citokroma P450 3A4 s povečanjem inhibitorne aktivnosti reduktaze HMG-CoA v plazmi povečajo tveganje za miopatijo in rhabdomiolizo. Taki zaviralci so itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon in zdravila, ki vsebujejo kobicistat. Pri sočasni uporabi itrakonazola je prišlo do več kot 10-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline (aktivni beta-hidroksikislinski presnovek). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline.

Kombinacija z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavirjem), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom in zdravili, ki vsebujejo kobicistat, kot tudi z gemfibrozilom, ciklosporinom ter danazolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če je zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 (učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) neizogibno, je treba v času zdravljenja prekiniti jemanje zdravila Vositimb (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Previdnost je potrebna pri kombinaciji zdravila Vositimb z določenimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, verapamilom ali diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ticagrelor: Sočasna uporaba ticagrelorja in simvastatina je povečala C_{max} simvastatina za 81 % in njegovo AUC za 56 %; C_{max} simvastatinske kisline je povečala za 64 % in njeno AUC za 52 %, pri nekaterih posameznikih pa so bila povečanja 2- do 3-kratna. Sočasna uporaba ticagrelorja in več kot 40 mg simvastatina na dan lahko povzroči neželene učinke simvastatina in jo je treba pretehtati glede na možne koristi. Simvastatin ni vplival na koncentracijo ticagrelorja v plazmi. Sočasna uporaba ticagrelorja z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva.

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Flukonazol: Poročali so o redkih primerih rabdomiolize, povezane s sočasnim jemanjem simvastatina in flukonazola (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin: Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se poveča pri sočasni uporabi ciklosporina z zdravilom Vasitimb, zato je uporaba s ciklosporinom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Čeprav mehanizem ni povsem pojasnjen, se je pokazalo, da ciklosporin poveča AUC zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Povečanje AUC simvastatina v obliki kisline je verjetno deloma posledica zaviranja CYP3A4 in/ali OATP1B1.

Danazol: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je povečano pri sočasnem jemanju danazola in zdravila Vasitimb, zato je uporaba z danazolom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil poveča AUC simvastatina v obliki kisline za 1,9-krat, verjetno zaradi zaviranja glukuronidacijske poti in/ali OATP1B1 (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sočasno jemanje z gemfibrozilom je kontraindicirano.

Fusidna kislina: Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Sočasna uporaba te kombinacije lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij obeh učinkovin.

Če je zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje s simvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

Amiodaron: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je povečano ob jemanju amiodarona sočasno s simvastatinom (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preizkušanju so o miopatiji poročali pri 6 % bolnikov, ki so dobivali 80 mg simvastatina in amiodaron. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amiodaronom, odmerek zdravila Vasitimb ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Verapamil: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi verapamila in 40 mg ali 80 mg simvastatina (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je pri sočasni uporabi simvastatina in verapamila prišlo do 2,3-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, verjetno deloma zaradi zaviranja CYP3A4. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, odmerek zdravila Vasitimb ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.

Diltiazem: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi diltiazema in simvastatina v odmerku 80 mg (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je pri sočasnem jemanju diltiazema in simvastatina prišlo do 2,7-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, verjetno zaradi zaviranja CYP3A4. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diltiazemom, odmerek zdravila Vasitimb ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.

Amlodipin: Bolniki, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom in s simvastatinom, imajo povečano tveganje za miopatijo. V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje z amlodipinom povzročilo 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline. Odmerek zdravila Vasitimb, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom, ne sme preseči dnevnega odmerka 10 mg/20 mg.

Lomitapid: Sočasna uporaba lomitapida in simvastatina lahko poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavji 4.3 in 4.4), zato pri bolnikih s HoDH, odmerek zdravila Vasitimb pri sočasnem zdravljenju z lomitapidom ne sme preseči 10 mg/40 mg dnevno.

Zmerni zaviralci CYP3A4: Bolniki, ki jemljejo zdravilo Vasitimb, predvsem v večjih odmerkih,

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sočasno z drugimi zdravili, ki zmerno zavirajo CYP3A4, imajo lahko povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci transportne beljakovine OATP1B1: Simvastatin v obliki kisline je substrat transportne beljakovine OATP1B1. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo transportno beljakovino OATP1B1, lahko vodi do povečanih plazemskih koncentracij simvastatina v obliki kisline in povečanega tveganja za pojav miopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zaviralci BCRP: Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci BCRP, vključno z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, lahko vodi do zvečanja plazemskih koncentracij simvastatina in do zvečanega tveganja za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sok grenivke: Sok grenivke zavira citokrom P450 3A4. Pri sočasnem zaužitju velikih količin (več kot 1 liter na dan) soka grenivke in simvastatina je prišlo do 7-krat večje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline. Pitje 240 ml soka grenivke zjutraj in jemanje simvastatina zvečer je prav tako povzročilo 1,9-kratno povečanje. Med zdravljenjem z zdravilom Vasitimb ni priporočljivo piti sok grenivke.

Kolhicin: Pri bolnikih z okvaro levic so pri sočasni uporabi kolhicina in simvastatina poročali o miopatiji in rbdomiolizi. Pri bolnikih, ki jemljejo takšno kombinacijo, svetujemo skrbno klinično spremljanje.

Daptomicin: Tveganje za miopatijo in/ali rbdomiolizo se lahko poveča pri sočasnem jemanju zaviralcev HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin in ezetimib/simvastatin) in daptomicina (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin: Ker je rifampicin močan induktor encima CYP3A4, se lahko pri bolnikih, ki se dalj časa zdravijo z rifampicinom (npr. pri zdravljenju tuberkuloze), zmanjša učinkovitost simvastatina. V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi rifampicina površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) simvastatina v obliki kisline zmanjšala za 93 %.

Niacin: Pri sočasni uporabi simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), so opazili primere pojava miopatije/rbdomiolize (glejte poglavje 4.4).

Učinki zdravila ezetimib/simvastatin na farmakokinetiko drugih zdravil

Ezetimib

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450, udeleženih pri presnovi učinkovin. Med ezetimibom in učinkovinami, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Antikoagulant: V študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas. O povečanem internacionalnem normaliziranem razmerju (INR) pa so poročali po začetku trženja pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Vasitimb dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati INR (glejte poglavje 4.4).

Simvastatin

Simvastatin nima zaviralnega učinka na citokrom P450 3A4. Zato ne pričakujemo, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4.

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Peroralni antikoagulant: V dveh kliničnih študijah, eni pri zdravih prostovoljcih in drugi pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je simvastatin v odmerku 20–40 mg/dan zmerno okreplil učinek kumarinskih antikoagulantov: protrombinski čas, izražen v INR, se je pri zdravih prostovoljcih povečal z izhodiščne vrednosti 1,7 na 1,8, pri bolnikih s hiperholesterolemijo pa z 2,6 na 3,4. V zelo redkih primerih so poročali o zvišanem INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vositimb določiti protrombinski čas in ga nato v začetni fazi zdravljenja dovolj pogosto kontrolirati, da lahko zagotovimo, da ni prišlo do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko ugotovimo, da se protrombinski čas ne spreminja, ga lahko preverjamo v časovnih presledkih, ki se običajno priporočajo za bolnike, ki dobivajo kumarinske antikoagulate. Če odmerek zdravila Vositimb spremenimo ali zdravljenje z njim ukinemo, je treba ves postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje s simvastatinom ni vzročno povezano s krvavitvijo ali spremembo protrombinskega časa.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ateroskleroza je kroničen proces, zato bi prekinitev jemanja hipolipemikov med nosečnostjo praviloma morala imeti le majhen vpliv na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Ezetimib/simvastatin

Zdravilo Vositimb je kontraindicirano med nosečnostjo. Kliničnih podatkov o uporabi zdravila ezetimib/simvastatin med nosečnostjo ni. Študije na živalih, kjer so preizkušali kombinirano zdravljenje, so pokazale reproduktivno toksičnost. (Glejte poglavje 5.3.)

Simvastatin

Varnost simvastatina pri nosečnicah ni dokazana. Pri nosečnicah niso izvedli nobenega nadzorovanega kliničnega preizkušanja s simvastatinom. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcu reduktaze HMG-CoA. V analizi približno 200 prospektivno spremljanih nosečnosti pri ženskah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene simvastatinu ali drugemu zelo sorodnemu zaviralcu reduktaze HMG-CoA, je bila pojavnost prirojenih anomalij primerljiva s tistimi v splošni populaciji. To število nosečnosti je bilo statistično zadostno za izključitev 2,5-kratne ali večje pojavnosti prirojenih anomalij v primerjavi s tistimi v celotni populaciji.

Čeprav ni nobenega dokaza, da se pojavnost prirojenih anomalij ploda pri bolnicah, ki jemljejo simvastatin ali drug zelo soroden zaviralec reduktaze HMG-CoA, razlikuje od pojavnosti v splošni populaciji, lahko zdravljenje nosečnic s simvastatinom pri plodu zniža nivo mevalonata, ki je prekursor biosinteze holesterola. Zato ženske, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, zdravila Vositimb ne smejo jemati. Zdravljenje z zdravilom Vositimb je treba prekiniti v času nosečnosti ali dokler se nosečnost ne izključi. (Glejte poglavje 4.3.)

Ezetimib

Ni kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba pri nosečnicah.

Dojenje

PI_Text065342_1	- Updated:	Page 16 of 35
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Vositimb je kontraindicirano med dojenjem. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v materino mleko. Ni znano, ali učinkovini zdravila ezetimib/simvastatin prehajata v materino mleko pri človeku. (Glejte poglavje 4.3.)

Plodnost

Ezetimib

Podatkov iz kliničnih preizkušanj o vplivu ezetimiba na plodnost pri človeku ni na voljo. Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

Simvastatin

Podatkov iz kliničnih preizkušanj o vplivu simvastatina na plodnost pri človeku ni na voljo. Simvastatin ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da so poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravljenja z zdravilom ezetimib/simvastatin (ali sočasnega jemanja ezetimiba in simvastatina, ki je enakovredno zdravilu ezetimib/simvastatin) so v kliničnih preizkušanjih preučevali pri približno 12.000 bolnikih.

Naslednje neželene učinke so opazili pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ezetimib/simvastatin ($n = 2.404$) in so bili pogostejši kot pri placebo ($n = 1.340$); pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ezetimib/simvastatin ($n = 9.595$), in so bili pogostejši kot pri uporabi samih statinov ($n = 8.883$) v kliničnih študijah ezetimiba ali simvastatina; in/ali so jih poročali v obdobju trženja zdravila ezetimib/simvastatin ali ezetimiba ali simvastatina. Ti neželeni učinki so predstavljeni v Preglednici 1 glede na organski sistem in pogostnost.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 1 **Neželeni učinki**

Organski sistem	Neželeni učinki
Pogostnost	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	trombocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	anafilaksija
PI_Text065342_1	- Updated:
	Page 17 of 35

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

neznana pogostnost	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost	zmanjšán apetit
Psihiatrične motnje	
občasni	motnje spanja, nespečnost
neznana pogostnost	depresija
Bolezni živčevja	
občasni	omotica, glavobol, parestezija
neznana pogostnost	periferna nevropatija, okvara spomina, miastenija gravis
Očesne bolezni	
redki	zamegljen vid, okvara vida
neznana pogostnost	očesna miastenija
Žilne bolezni	
neznana pogostnost	vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
neznana pogostnost	kašelj, dispneja, intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	
občasni	bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, navzea, bruhanje, napenjanje v trebuhu, diareja, suha usta, gastroezofagalna refluksna bolezen
neznana pogostnost	zaprtje, pankreatitis, gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	hepatitis/zlatenica, jetrna odpoved s smrtnim izidom ali brez, žolčni kamni, holecistitis
Bolezni kože in podkožja	
občasni	pruritus, izpuščaj, urtikarija
zelo redki	lihenoidni medikamentozni izpuščaj
neznana pogostnost	alopecija, multiformni eritem, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	mialgija
občasni	artralgija, mišični krči, šibkost mišic, neprijeten občutek v mišicah in kosteh, bolečina v vratu, bolečine v udih, bolečine v hrbtu, mišično-skeletna bolečina
zelo redki	pretrganje mišice
neznana pogostnost	mišični krči, miopatija* (vključno z miozitisom), rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo ali brez (glejte poglavje 4.4), tendinopatija, včasih celo z rupturo; imunske posredovane nekrotizirajoča miopatija (IMNM – <i>immune-mediated necrotising myopathy</i>)**
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo redki	ginekomastija
neznana pogostnost	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija, bolečina v prsnem košu, utrujenost, splošna oslabeledost, periferni edemi
neznana pogostnost	bolečina

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preiskave	
pogosti	zvišane vrednosti ALT in/ali AST, zvišane vrednosti CK v krvi
občasni	zvišan bilirubin v krvi, zvišana sečna kislina v krvi, zvišana gama-glutamiltransferaza, zvišano internacionalno normalizirano razmerje, prisotnost proteinov v urinu, zmanjšana telesna masa
neznana pogostnost	zvišana alkalna fosfataza, nenormalen izvid testov jetrne funkcije

* V kliničnem preskušanju se je miopatija pogosteje pojavila pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg simvastatina na dan (1,0 %), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z 20-mg odmerkom na dan (0,02 %) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

** Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM), avtoimunske miopatiji. IMNM je klinično opredeljena kot trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišanje vrednosti serumske kreatin kinaze, ki ostaja povišana kljub prekinitvi zdravljenja s statinom; biopsija mišic pokaže nekrotizirajočo miopatijo brez značilnega vnetja; izboljša se z imunosupresivnimi zdravili (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

V študiji, ki je vključevala mladostnike (stare 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 248), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in pri 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so se zdravili samo s simvastatinom; vrednosti CPK ($\geq 10 \times$ ZMN) so bile zvišane pri 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin in pri nobenem od bolnikov, ki so se zdravili samo s simvastatinom. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

To preizkušanje ni bilo ustrezno za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Bolniki s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi

V študiji IMPROVE-IT (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih 18.144 bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg (n = 9.067, pri 6 % od teh so odmere zdravila ezetimib/simvastatin povečali na 10 mg/80 mg) bodisi simvastatin v odmerku 40 mg (n = 9.077; pri 27 % od teh so odmere simvastatina povečali na 80 mg), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) podobna. Odstotek prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil 10,6 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin, in 10,1 % pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin. Pojavnost miopatije je bila pri zdravilu ezetimib/simvastatin 0,2 % in pri simvastatinu 0,1 %. Miopatija je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN ali dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN. Pojavnost rabdomiolize je bila pri zdravilu ezetimib/simvastatin 0,1 % in pri simvastatinu 0,2 %. Rabdomioliza je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN z znaki poškodbe ledvic, dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN z znaki poškodbe ledvic, ali vrednosti CK ≥ 10.000 i.e./l brez znakov poškodbe ledvic. Pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($\geq 3 \times$ ZMN) je bila pri zdravilu ezetimib/simvastatin 2,5 % in pri simvastatinu 2,3 %. (Glejte poglavje 4.4.) O neželenih učinkih, povezanih z žolčnikom, so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin in pri 3,5 % bolnikov, ki so prejeli simvastatin. Pojavnost hospitalizacij zaradi holecistektomije je bila v obeh zdravljenih skupinah 1,5 %. Rak (opredeljen kot kakršna koli nova malignost) je bil med preizkušanjem diagnosticiran pri 9,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom ezetimib/simvastatin, in 9,5 % bolnikov, zdravljenih s simvastatinom.

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki s kronično ledvično boleznijo

V študiji SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih več kot 9.000 bolnikov, ki so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/20 mg na dan (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 4,9 let (mediana vrednost) primerljiva. V tem preizkušanju so beležili samo resne neželene učinke ter prekinitve zdravljenja zaradi katerih koli neželenih učinkov. Odstotka prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov sta bila primerljiva (10,4 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin; in 9,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). Pojavnost miopatrije/rabdomiolize je bila 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin, in 0,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zaporedna zvišanja transaminaz (> 3 x ZMN) so se pojavila pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. (Glejte poglavje 4.4.) V tem preizkušanju ni bilo statistično pomembnih zvišanj pojavnosti vnaprej določenih neželenih učinkov, ki so zajemali raka (9,4% za zdravilo ezetimib/simvastatin, 9,5% za placebo), hepatitis, holecistektomijo ali zaplete v povezavi z žolčnimi kamni ali pankreatitisom.

Laboratorijske vrednosti

V preizkušanjih sočasne uporabe je bila pojavnost klinično pomembnih zvišanj serumskih transaminaz (ALT in/ali AST \geq 3 x ZMN, zaporedno) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ezetimib/simvastatin, 1,7 %. Ta zvišanja so bila na splošno asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, ravni transaminaz pa so se po prekinitvi ali med nadaljevanjem zdravljenja vrstile na prvotno raven. (Glejte poglavje 4.4.)

Klinično pomembna zvišanja CK (\geq 10 x ZMN) so opazili pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom ezetimib/simvastatin.

Izkušnje v obdobju trženja zdravila

Redko so poročali o očitnem sindromu preobčutljivosti, ki je vključeval katerega od naslednjih pojavov: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatično polimialgijo, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenijo, eozinofilijo, povečanje hitrosti sedimentacije eritrocitov, artritis in artralgijsko, urtikarijo, fotosenzitivno reakcijo, zvišano telesno temperaturo, zardevanje, dispnejo in splošno slabo počutje.

Pri uporabi statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o zvišanju HbA1c in glukoze v serumu na tešče.

V obdobju trženja zdravila so v povezavi z uporabo statinov, vključno s simvastatinom, redko poročali o kognitivnih okvarah (npr. izgubi spomina, pozabljivosti, amneziji, okvari spomina, zmedenosti). Dogodki v splošnem niso bili resni in so bili po ukinitvi statinov reverzibilni; z različnim časom do nastopa simptomov (1 dan do nekaj let) in prenehanja simptomov (mediana vrednost 3 tedne).

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami
- motnje spolne funkcije
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza na tešče v krvi \geq 5,6 mmol/l, indeks telesne mase (ITM) > 30 kg/m², povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ezetimib/simvastatin

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje. V študijah akutne toksičnosti pri peroralnih odmerkih pri miših in podganah so živali sočasne odmerke ezetimiba (1.000 mg/kg) in simvastatina (1.000 mg/kg) dobro prenašale. Pri teh živalih niso ugotovili kliničnih znakov toksičnosti. Ocenjena peroralna LD₅₀ za obe živalski vrsti je bila za ezetimib ≥ 1.000 mg/kg, za simvastatin pa ≥ 1.000 mg/kg.

Ezetimib

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni prejemale 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejemale 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja. Večina jih ni bila povezana z neželenimi dogodki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V študijah na živalih toksičnosti pri enkratnih peroralnih odmerkih 5.000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili.

Simvastatin

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja; največji odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov; zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10BA02.

Vasitimb (ezetimib/simvastatin) je zdravilo za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavira absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju ter zavira endogeno sintezo holesterola.

Mehanizem delovanja

Ezetimib/simvastatin

Izvor holesterola v plazmi sta absorpcija v črevesju in endogena sinteza. Zdravilo Vasitimb vsebuje ezetimib in simvastatin, dve učinkovini za znižanje ravni lipidov s komplementarnima mehanizmoma

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

delovanja. Zdravilo Vasitimb znižuje zvišan celokupni holesterol, holesterol LDL, apolipoprotein B (Apo B), trigliceride (TG) ter holesterol, ki se ne nahaja v lipoproteinih z veliko gostoto (holesterol ne-HDL), povečuje pa holesterol v lipoproteinih velike gostote (holesterol HDL) in sicer z zaviranjem tako absorpcije kot tudi sinteze holesterola.

Ezetimib

Ezetimib zavira absorpcijo holesterola v črevesju. Ezetimib je za peroralno uporabo in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih skupin zdravil za zmanjšanje ravni holesterola (npr. statinov, adsorbentov žolčnih kislin [smol], derivatov fibrične kisline in rastlinskih stanolov). Tarčna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v apikalnih delih celic sluznice tankega črevesja in zavira absorpcijo holesterola, kar zmanjša prenos črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Izvedli so vrsto predkliničnih študij, da bi določili selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [¹⁴C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Simvastatin

Po peroralnem zaužitju se simvastatin, ki je neaktivni lakton, v jetrih hidrolizira do ustrezne aktivne β-hidroksi kislinske oblike, ki je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaze). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, ki je začetna in hitrost omejujoča stopnja biosinteze holesterola.

Pokazalo se je, da simvastatin znižuje tako normalne kot zvišane koncentracije holesterola LDL. LDL se tvorijo iz lipoproteinov z zelo majhno gostoto (VLDL) in se katabolizirajo predvsem z receptorjem LDL z veliko afiniteto. Mehanizem znižanja LDL pri simvastatinu lahko vključuje tako znižanje koncentracije holesterola VLDL kot tudi indukcijo receptorja LDL, kar vodi v zmanjšano tvorbo in povečan katabolizem holesterola LDL. Med zdravljenjem s simvastatinom se znatno zmanjša tudi apolipoprotein B. Poleg tega simvastatin zmerno poviša raven holesterola HDL in zniža plazemske trigliceride. Zaradi teh sprememb se znižata razmerji celokupnega holesterola in holesterola HDL ter holesterola LDL in HDL.

Klinična učinkovitost in varnost

V nadzorovanih kliničnih študijah je zdravilo ezetimib/simvastatin pomembno znižalo celokupni holesterol, holesterol LDL, Apo B, TG, holesterol ne-HDL in zvišalo holesterol HDL pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Preprečevanje srčnožilnih dogodkov

Dokazano je bilo, da zdravilo ezetimib/simvastatin zmanjša pojav večjih srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi.

Preskušanje IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) je bilo multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, z učinkovino nadzorovana študija pri 18.144 bolnikih, ki so jih vključili v obdobju 10 dni po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega koronarnega

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sindroma (ACS; bodisi akutni miokardni infarkt [MI] ali nestabilna angina pectoris). Bolniki z ACS so imeli vrednost holesterola LDL ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), če niso jemali hipolipemičnih zdravil, ali ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) v primeru jemanja hipolipemičnih zdravil. Vse bolnike so v razmerju 1 : 1 randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg (n = 9.067) ali simvastatin v odmerku 40 mg (n = 9.077) in so jih spremljali 6,0 let (mediana vrednost).

Povprečna starost bolnikov je bila 63,6 let, 76 % je bilo moških, 84 % je bilo belcev in 27 % je imelo sladkorno bolezen. Povprečna vrednost holesterola LDL ob vključitvi v študijo je bila za tiste, ki so jemali hipolipemična zdravila, 80 mg/dl (2,1 mmol/l) (n = 6.390), in 101 mg/dl (2,6 mmol/l) za tiste, ki predhodno niso jemali hipolipemičnih zdravil (n = 11.594). Pred hospitalizacijo zaradi dogodka ACS je statine jemalo 34 % bolnikov. Po enem letu je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, povprečna vrednost holesterola LDL v skupini, ki je prejela zdravilo ezetimib/simvastatin 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l), in v skupini, ki je prejela simvastatin kot samostojno zdravljenje, 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l). Vrednosti lipidov so bile običajno izmerjene pri bolnikih, ki so bili še vedno vključeni v študijo.

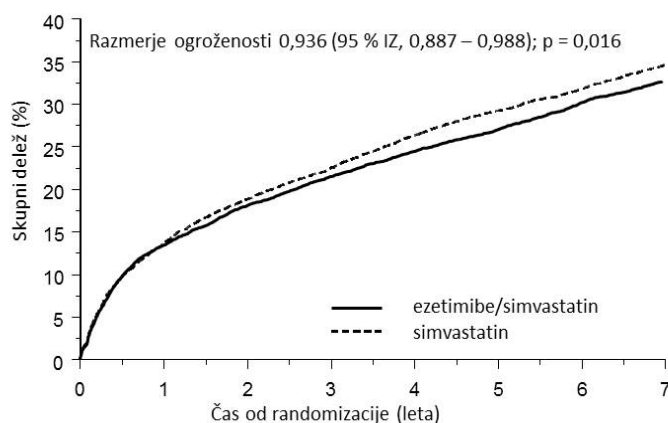
Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen dogodek, ki je obsegal srčnožilno smrt, večje koronarne dogodke (MCE – *Major Coronary Events*; opredeljen kot miokardni infarkt brez smrtnega izida, dokumentirana nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, ali kateri koli koronarni revaskularizacijski poseg, opravljen vsaj 30 dni po naključno dodeljenemu zdravilu) in možgansko kap brez smrtnega izida. Študija je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom ezetimib/simvastatin v primerjavi s simvastatinom samim prineslo dodatno korist glede zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, in sicer srčnožilne smrti, MCE in možganske kapi brez smrtnega izida (relativno zmanjšanje tveganja 6,4 %, p = 0,016). Primarni opazovani dogodek se je pojavil pri 2.572 od 9.067 bolnikov (7-letni Kaplan-Meierjev [KM] delež 32,72 %) v skupini z zdravilom ezetimib/simvastatin in pri 2.742 od 9.077 bolnikov (7-letni KM delež 34,67 %) v skupini s simvastatinom samim. (Glejte sliko 1 in preglednico 2.) Skupna umrljivost je ostala nespremenjena v tej skupini z visokim tveganjem (glejte preglednico 2).

Celokupna korist se je pokazala za vse vrste možganske kapi; pri skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin pa se je v primerjavi s skupino, ki je prejela simvastatin sam, pokazalo majhno neznatno povečanje hemoragične možganske kapi (glejte preglednico 2). Tveganja za hemoragično možgansko kap pri uporabi ezetimiba z večjimi odmerki statinov v dolgotrajnih študijah končnega izida zdravljenja niso ocenili.

Učinek zdravljenja z ezetimibom/simvastatinom je bil na splošno skladen s celokupnimi rezultati v številnih podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi, anamnezi sladkorne bolezni, izhodiščni vrednosti lipidov, predhodnem zdravljenju s statini, predhodni možganski kapi in hipertenziji.

Slika 1: Vpliv zdravila ezetimib/simvastatin na primarni sestavljeni opazovani dogodek srčnožilne smrti, večjega koronarnega dogodka ali možganske kapi brez smrtnega izida

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia



Osebe s tveganjem	0	1	2	3	4	5	6	7
ezetimibe/simvastatin	9.067	7.371	6.801	6.375	5.839	4.284	3.301	1.906
simvastatin	9.077	7.455	6.799	6.327	5.729	4.206	3.284	1.857

Preglednica 2

Večji srčnožilni dogodki glede na terapevtsko skupino pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji IMPROVE-IT

končni izid	ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n = 9067)		simvastatin 40 mg ^b (n = 9077)		stopnja tveganja (95 % IZ)	vrednost p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
primarni sestavljeni opazovani dogodki učinkovitosti						
(srčnožilna smrt, večji koronarni dogodki in možganska kap brez smrtnega izida)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
sekundarni sestavljeni opazovani dogodki učinkovitosti						
smrt zaradi CHD, MI brez smrtnega izida, nujna koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, možganska kap brez smrtnega izida, smrt (zaradi vseh vzrokov)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
srčnožilna smrt, MI brez smrtnega izida, nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo,	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kakršna koli revaskularizacija, možganska kap brez smrtnega izida						
elementi primarnega sestavljenega opazovanega dogodka in izbrani opazovani dogodki učinkovitosti (prvi pojavi opredeljenega dogodka kadar koli)						
srčnožilna smrt	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
večji koronarni dogodek:						
MI brez smrtnega izida	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
možganska kap brez smrtnega izida	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
vsi MI (s smrtnim izidom in brez njega)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
vse možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
nehemoragična možganska kap ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
hemoragična možganska kap	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
smrt zaradi katerega koli vzroka	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a Pri 6 % so odmerek povečali na 10 mg/80 mg ezetimiba/simvastatina.

^b Pri 27 % so odmerek povečali na 80 mg simvastatina.

^c Kaplan-Meierjeva ocena po 7 letih.

^d Vključuje ishemično možgansko kap ali možgansko kap neugotovljene vrste.

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v kateri je bilo 240 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se že zdravili s samim simvastatinom in niso dosegli ciljnih vrednosti holesterola LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], glede na izhodiščne vrednosti) po Državnem programu za izobraževanje o holesterolu (National Cholesterol Education Program – NCEP), randomiziranih tako, da so poleg obstoječega simvastatina dobivali še bodisi 10 mg ezetimiba ali

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

placebo. Med bolniki, ki so se zdravili s simvastatinom in na začetku niso dosegali ciljnih vrednosti holesterola LDL (~ 80 %), je ciljno vrednost holesterola LDL ob zaključku študije doseglo pomembno več bolnikov (76 %) v skupini, ki je prejela ezetimib in simvastatin, kot bolnikov (21,5 %) v skupini, ki je prejela placebo in simvastatin.

Pomembno sta se razlikovali tudi pripadajoči znižanji holesterola LDL; 27 % za ezetimib v kombinaciji s simvastatinom ter 3 % za placebo in simvastatin. Poleg tega je ezetimib v kombinaciji s simvastatinom v primerjavi s placebom in simvastatinom pomembno znižal vrednosti celokupnega holesterola, Apo B in TG.

V multicentričnem, dvojno slepem, 24-tedenskem preizkušanju pri 214 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih najmanj 3 mesece s tiazolidindioni (rosiglitazonom ali pioglitazonom) in najmanj 6 tednov z 20 mg simvastatina, s povprečno vrednostjo holesterola LDL 2,4 mmol/l (93 mg/dl), so bolnike randomizirali v skupini, ki sta dobivali 40 mg simvastatina ali kombinacijo učinkovin, ustrezno zdravilo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg. Zdravilo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg je bilo v primerjavi s podvojitvijo odmerka simvastatina na 40 mg pomembno bolj učinkovito za nadaljnje znižanje holesterola LDL (-21 % proti 0 %), celokupnega holesterola (-14 % proti -1 %), Apo B (-14 proti -2 %) ter holesterola ne-HDL (-20 % proti -2 %) kot zdravljenje z 20 mg simvastatina. Rezultati za holesterol HDL in TG se med zdravljenima skupinama niso pomembno razlikovali. Na rezultate ni vplivala vrsta tiazolidindiona.

Učinkovitost različnih odmerkov zdravila ezetimib/simvastatin (od 10 mg/10 mg do 10 mg/80 mg na dan) so dokazali v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem 12-tedenskem preizkušanju, ki je vključevalo vse razpoložljive različne odmerke zdravila ezetimib/simvastatin in vse ustrezne odmerke simvastatina. Ko so bolnike, ki so prejeli vse odmerke zdravila ezetimib/simvastatin, primerjali z bolniki, ki so prejeli vse odmerke simvastatina, so ugotovili, da je zdravilo ezetimib/simvastatin pomembno znižalo celokupni holesterol, holesterol LDL in TG (glejte preglednico 3) pa tudi Apo B (za -42 % oz. -29 %), holesterol ne-HDL (-49 % oz. -34 %) ter C-reaktivni protein (-33 % oz. -9 %). Učinki zdravila ezetimib/simvastatin na holesterol HDL so bili podobni učinkom pri simvastatinu. Nadaljnje analize so pokazale, da je zdravilo ezetimib/simvastatin v primerjavi s placebom pomembno zvišalo holesterol HDL.

Preglednica 3

Odziv na zdravilo ezetimib/simvastatin pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (povprečni^a % spremembe glede na izhodiščno raven pred zdravljenjem^b)

zdravljenje (dnevni odmerek)	n	celokupni holesterol	holesterol LDL	holesterol HDL	TG ^a
skupni podatki (vsi odmerki zdravila ezetimib/simvastatin) ^c	353	-38	-53	+8	-28
skupni podatki (vsi odmerki simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
placebo	93	+2	+3	+2	-2
ezetimib/simvastatin po odmerkih					
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 po odmerkih					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Za trigliceride je naveden srednji % spremembe glede na izhodiščno vrednost

^b Izhodiščna raven – brez zdravila za znižanje ravni lipidov

^c Zdravilo ezetimib/simvastatin (združeni podatki za odmerke 10 mg/10 mg–10 mg/80 mg) je pomembno znižalo celokupni holesterol, holesterol LDL in TG v primerjavi s simvastatinom ter pomembno zvišalo holesterol HDL v primerjavi s placebom.

V podobno zasnovani študiji so bili rezultati za vse lipidne parametre na splošno skladni. V analizi združenih podatkov teh dveh študij je bil odziv lipidov na zdravilo ezetimib/simvastatin podoben pri bolnikih z ravnimi TG nad in pod 200 mg/dl.

V multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani klinični študiji (ENHANCE) so 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 2 leti prejeli 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina (n = 357) ali 80 mg simvastatina (n = 363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti učinek kombinacije ezetimib/simvastatin na debelino intime-medije (DIM) karotidne arterije v primerjavi s samim simvastatinom. Pomen tega nadomestnega markerja za obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni končni opazovani dogodek, sprememba povprečne DIM vseh šestih segmentov karotide (merjeno z uporabo ultrazvoka "B-mode"), se ni pomembno razlikovala (p = 0,29) med obema zdravljenima skupinama. V obdobju 2 let, kolikor je študija trajala, se je pri uporabi 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina debelina intime-medije povečala za 0,0111 mm, pri uporabi 80 mg simvastatina samega pa za 0,0058 (izhodiščna povprečna DIM karotide 0,68 mm oz. 0,69 mm).

Kombinacija 10 mg ezetimiba in 80 mg simvastatina je v primerjavi z uporabo 80 mg simvastatina samega značilno bolj znižala holesterol LDL, celokupni holesterol, Apo B in TG. Odstotek povečanja holesterola HDL je bil podoben v obeh zdravljenih skupinah. Neželeni učinki, o katerih so poročali za 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina, so bili skladni z njegovim znanim varnostnim profilom.

Zdravilo Vasitimb vsebuje simvastatin. V dveh velikih, s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih, *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (20–40 mg; N = 4.444 bolnikov) in *Heart Protection Study* (40 mg; n = 20.536 bolnikov), so ocenjevali učinek zdravljenja s simvastatinom pri bolnikih z velikim tveganjem za koronarne dogodke zaradi prisotnosti koronarne bolezni, sladkorne bolezni, periferne žilne bolezni, anamneze kapi ali druge cerebrovaskularne bolezni. Dokazali so, da simvastatin zmanjša: tveganje za celokupno umrljivost z zmanjšanjem števila smrti zaradi CHD, tveganje za miokardni infarkt in kap brez smrtnega izida ter potrebo po koronarni in nekoronarni revaskularizaciji.

V študiji SEARCH (*The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) so pri 12.064 bolnikih z miokardnim infarktoma v anamnezi ovrednotili učinek zdravljenja z 80 mg simvastatina v primerjavi z odmerkom 20 mg (srednji čas spremljanja 6,7 let) na velike žilne dogodke (opredeljene kot CHD s smrtnim izidom, MI brez smrtnega izida, postopek koronarne revaskularizacije, kap s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida, postopek periferne revaskularizacije). Med obema skupinama ni bilo značilne razlike v pojavnosti velikih žilnih dogodkov; 25,7 % pri 20 mg odmerku simvastatina (n = 1553) v primerjavi s 24,5 % pri 80 mg odmerku simvastatina (n = 1477); RR 0,94, 95-odstotni IZ: 0,88 do 1,01. Absolutna razlika v holesterolu LDL med obema skupinama je bila tekom študije 0,35 ± 0,01 mmol/l. Varnostna profila sta bila podobna v obeh skupinah, razen tega, da je bila pojavnost miopatije pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg simvastatina, približno 1,0 %, v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

20 mg. Približno polovica teh primerov miopatije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %.

Pediatrična populacija

V multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani študiji so 142 fantov (stopnja II po Tanner-ju ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih 10 do 17 let (v povprečju 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi holesterola LDL med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli 10 mg ezetimiba skupaj s simvastatinom (10, 20 ali 40 mg) ali samo simvastatin (10, 20 ali 40 mg), naslednjih 27 tednov ezetimib in 40 mg simvastatina ali samo 40 mg simvastatina, potem pa so 20 tednov v odprtem delu študije prejeli sočasno ezetimib in simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg).

Po 6 tednih so se pri sočasni uporabi ezetimiba in simvastatina (v vseh odmerkih) v primerjavi z uporabo simvastatina samega (v vseh odmerkih) pomembno znižale vrednosti celokupnega holesterola (38 % proti 26 %), holesterola LDL (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in holesterola ne-HDL (47 % proti 33 %). Za TG in holesterol HDL so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-17 % proti -12 % oz. +7 % proti +6 %). Po 33 tednih so bili rezultati skladni s tistimi po 6 tednih. Idealne ciljne vrednosti po NCEP-u (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) za holesterol LDL je doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli ezetimib in 40 mg simvastatina (62 %), kot bolnikov, ki so prejeli samo 40 mg simvastatina (25 %). Po 53 tednih, na koncu odprtega podaljška študije, so se učinki na lipidne parametre ohranili.

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba pri uporabi skupaj z odmerki simvastatina, večjimi od 40 mg na dan, pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali. Pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti pri zmanjševanju obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ezetimib/simvastatin za vse podskupine pediatrične populacije za hiperholesterolemijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoDH)

Pri bolnikih s klinično in/ali genotipsko diagnozo HoDH so izvedli dvojno slepo, randomizirano, 12-tedensko študijo. Analizirali so podatke za podskupino bolnikov (n = 14), ki so na začetku študije dobivali 40 mg simvastatina. Povečanje odmerka simvastatina s 40 na 80 mg (n = 5) je znižalo holesterol LDL za 13 % glede na izhodiščno vrednost pri zdravljenju s 40 mg simvastatina. Pri sočasnem jemanju ezetimiba in simvastatina, enakovrednem zdravilu ezetimib/simvastatin (združeni podatki za 10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg, n = 9), se je holesterol LDL znižal za 23 % glede na izhodiščno vrednost pri zdravljenju s 40 mg simvastatina. Pri tistih bolnikih, ki so sočasno dobivali ezetimib in simvastatin, enakovredno zdravilo ezetimib/simvastatin (10 mg/80 mg, n = 5), se je holesterol LDL znižal za 29 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri zdravljenju s 40 mg simvastatina.

Preprečevanje večjih žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo

Študija SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) je bila multinacionalna, randomizirana, s placebom nadzorovana, dvojno slepa študija, v katero je bilo vključenih 9.438 bolnikov s kronično ledvično boleznijo. V izhodišču je bila tretjina teh bolnikov na dializi. Skupno je 4.650 bolnikov prejelo zdravilo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg, 4.620 jih je prejelo placebo, mediani čas spremljanja pa je bil 4,9 let. Povprečna starost bolnikov je bila 62 let, 63 % je bilo moških, 72 % belcev, 23 % sladkornih bolnikov. Za bolnike, ki niso bili na dializi, je bila povprečna ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGRF- *estimated glomerular filtration rate*) 26,5 ml/min/1,73 m². Raven lipidov

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ni bila določena kot vključitveni kriterij v študijo. Povprečna vrednost holesterola LDL v izhodišču je znašala 108 mg/dl. Po enem letu se je vrednost holesterola LDL pri bolnikih, vključno s tistimi, ki niso več jemali študijskega zdravila, v primerjavi s placebom znižala za 26 % pri tistih, ki so prejeli samo simvastatin v odmerku 20 mg, ter za 38 % pri tistih, ki so prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg.

Primarna primerjava, opredeljena v protokolu SHARP, je vključevala analizo z namenom zdravljenja (*intention-to-treat*) "večjih žilnih dogodkov" (opredeljenih kot miokardni infarkt brez smrtnega izida ali kardiogena smrt, možganska kap ali kateri koli postopek revaskularizacije) le pri tistih bolnikih, ki so bili že prvotno randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo ezetimib/simvastatin (n = 4.193) ali placebo (n = 4.191). Sekundarne analize so vključevale enako sestavo dogodkov kot za celotno kohorto, randomizirano (v izhodišču študije ali ob 1. letu) tako, da so bolniki prejeli zdravilo ezetimib/simvastatin (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620), ter komponente te sestave.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala, da je zdravilo ezetimib/simvastatin pomembno zmanjšalo tveganje za pojav večjih žilnih dogodkov (749 bolnikov z dogodki v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi s 639 bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo ezetimib/simvastatin) z relativnim zmanjšanjem tveganja za 16 % (p = 0,001).

Vseeno pa zasnova te študije ne more pokazati prispevka ezetimiba samega k učinkovitosti pri pomembnem zmanjšanju tveganja za pojav večjih žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

Posamezne komponente večjih žilnih dogodkov pri vseh randomiziranih bolnikih so predstavljene v preglednici 4. Zdravilo ezetimib/simvastatin je pomembno zmanjšalo tveganje za pojav možganske kapi in katere koli revaskularizacije, s statistično nepomembnimi številčnimi razlikami v korist zdravila ezetimib/simvastatin pri pojavu miokardnega infarkta brez smrtnega izida in kardiogene smrti.

Preglednica 4

Večji žilni dogodki glede na zdravljenje pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji SHARP^a

izid	ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg (n = 4.650)	placebo (n = 4.620)	stopnja tveganja (95 % IZ)	vrednost p
večji žilni dogodki	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77–0,94)	0,001
miokardni infarkt brez smrtnega izida	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66–1,05)	0,12
kardiogena smrt	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78–1,10)	0,38
možganska kap	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66–0,99)	0,038
nehemoragična možganska kap	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60–0,94)	0,011
hemoragična možganska kap	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78–1,86)	0,40
kakršna koli revaskularizacija	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68–0,93)	0,004
večji aterosklerotični dogodki (MAE –	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Major Atherosclerotic Events) ^b				
--	--	--	--	--

^a Intention-to-treat analiza vseh bolnikov v študiji SHARP, v izhodišču ali ob 1. letu randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo ezetimib/simvastatin, ali skupino, ki je prejela placebo

^b MAE; sestavljeni iz miokardnega infarkta brez smrtnega izida, koronarne smrti, nehemoragične možganske kapi ali kakršne koli revaskularizacije

Absolutno znižanje holesterola LDL, doseženo z zdravilom ezetimib/simvastatin, je bilo nižje pri bolnikih z nižjo vrednostjo holesterola LDL v izhodišču (< 2,5 mmol/l) in pri bolnikih, ki so bili v izhodišču na dializi, kot pri ostalih bolnikih; ustrezno zmanjšanje tveganja v teh dveh skupinah je manj izrazito.

Aortna stenoza

Študija SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*) je bila multicentrična, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je trajala (mediana vrednost) 4,4 leta, in je vključevala 1.873 bolnikov z asimptomatsko aortno stenozo (AS), ugotovljeno z dopplerskim merjenjem največje hitrosti pretoka skozi aorto v območju 2,5 do 4,0 m/s. V študijo so vključili samo bolnike, za katere so ocenili, da pri njih zdravljenje s statini za zmanjšanje tveganja za aterosklerozne srčnožilne bolezni ni potrebno. Bolnike so randomizirali v razmerju 1 : 1 tako, da so prejeli placebo ali sočasno 10 mg ezetimiba in 40 mg simvastatina dnevno.

Primarni končni opazovani dogodek je bil sestavljen iz večjih srčnožilnih dogodkov: smrti zaradi srčnožilnih bolezni, kirurške zamenjave aortne zaklopke, kongestivnega srčnega popuščenja kot posledice napredovanja aortne stenoze, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, kirurške premostitve koronarne arterije, perkutane koronarne intervencije, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris in nehemoragične možganske kapi. Ključne sekundarne končne opazovane dogodke so sestavljale različne skupine komponent primarnega končnega opazovanega dogodka.

V primerjavi s placebom kombinacija ezetimib 10 mg / simvastatin 40 mg ni pomembno zmanjšala tveganja za večje srčnožilne dogodke.

Primarni izid se je pojavil pri 333 bolnikih (35,3 %) v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 355 bolnikih (38,2 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, 0,96; 95-odstotni IZ 0,83 do 1,12; p = 0,59). Zamenjavo aortne zaklopke so izvedli pri 267 bolnikih (28,3 %) iz skupine, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 278 bolnikih (29,9 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti 1,00; 95-odstotni IZ 0,84 do 1,18; p = 0,97). V skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin je imelo ishemične srčnožilne dogodke manj bolnikov (n = 148) kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 187) (razmerje ogroženosti 0,78; 95-odstotni IZ 0,63 do 0,97; p=0,02), večinoma zaradi manjšega števila bolnikov, ki so prestali kirurško premostitev koronarne arterije.

Rak se je pogosteje pojavil v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin (105 proti 70, p = 0,01). Klinični pomen tega opažanja je negotov, saj v obsežnejšem kliničnem preizkušanju SHARP ni bilo razlike v številu vseh bolnikov, pri katerih se je pojavil kateri koli rak (438 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi s 439 bolniki v placebo skupini). Tudi v kliničnem preizkušanju IMPROVE-IT ni bilo pomembne razlike v številu vseh bolnikov, pri katerih se je pojavilo katero koli novo maligno obolenje (853 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 863 bolniki v skupini, ki je prejela simvastatin), zato s kliničnima preizkušanjema SHARP ali IMPROVE-IT ne moremo potrditi ugotovitev iz kliničnega preizkušanja SEAS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

PI_Text065342_1	- Updated:	Page 30 of 35
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri sočasnem jemanju ezetimiba in simvastatina niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Absorpcija

Ezetimib/simvastatin

Zdravilo Vasitimb je bioekvivalentno sočasnemu jemanju ezetimiba in simvastatina.

Ezetimib

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in znatno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na biološko uporabnost ezetimiba, prejetega peroralno v obliki 10 mg tablet.

Simvastatin

Ugotovili so, da je razpoložljivost aktivne β-hidroksi kisline v sistemskem krvnem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina manj kot 5 % odmerka, kar je skladno z velikim izločanjem ob prvem prehodu skozi jetra. Glavni presnovki simvastatina v plazmi človeka so β-hidroksi kislina in še štirje drugi aktivni presnovki.

Pri jemanju simvastatina tik pred testnim obrokom se plazemski profil tako aktivnih kot celokupnih zaviralcev v primerjavi s stanjem na tešče ni spremenil.

Porazdelitev

Ezetimib

Ezetimib se v 99,7 % veže na humane plazemske beljakovine, ezetimib-glukuronid pa v 88 do 92 %.

Simvastatin

Tako simvastatin kot tudi β-hidroksi kislina se vežeta na humane plazemske beljakovine (95 %).

Farmakokinetiki enkratnega in večkratnih odmerkov simvastatina sta pokazali, da pri večkratnem odmerjanju ne pride do akumulacije učinkovine. V vseh zgoraj omenjenih farmakokinetičnih študijah je bila maksimalna plazemska koncentracija zaviralcev dosežena 1,3 do 2,4 ure po odmerku.

Biotransformacija

Ezetimib

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesju in v jetrih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavni substanci, ki so ju določili v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukuronid se počasi izločata iz plazme, kar kaže na pomembno vlogo enterohepatičnega kroženja. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Simvastatin

Simvastatin je neaktivni lakton, ki *in vivo* takoj hidrolizira v ustrezno β-hidroksi kislino, ki je močan zaviralec reduktaze HMG-CoA. Hidroliza poteka večinoma v jetrih, hidroliza v plazmi pri človeku pa

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

je zelo počasna.

Pri človeku se simvastatin dobro absorbira in se v veliki meri izloča pri prvem prehodu skozi jetra. Izločanje v jetrih je odvisno od prekrvavitve jeter. Jetra so primarno mesto njegovega delovanja s posledičnim izločanjem ekvivalentov učinkovine v žolču. Posledično je razpoložljivost aktivnega zdravila v sistemskega obtoku majhna.

Po intravenski injekciji β -hidroksikislinskega presnovka je znašal njegov povprečni razpolovni čas 1,9 ure.

Izločanje

Ezetimib

Po zaužitju 20 mg ezetimiba ^{14}C je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. Po 10 dneh zbiranja so v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo zaznavnosti.

Simvastatin

Simvastatin v obliki kisline aktivno privzemajo hepatociti preko prenašalca OATP1B1.

Simvastatin je substrat efluksnega prenašalca BCRP.

Po zaužitju radioaktivnega simvastatina se je pri človeku v 96 urah 13 % radioaktivnosti izločilo v urinu, 60 % pa v blatu. Količina, izločena v blatu, predstavlja absorbirane ekvivalente učinkovine, izločene z žolčem, pa tudi neabsorbirano učinkovino. Po intravenski injekciji β -hidroksikislinskega presnovka se je povprečno le 0,3 % i.v. odmerka izločilo v urinu v obliki zaviralcev.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Absorpcija in presnova ezetimiba sta pri otrocih in mladostnikih (10 do 18 let) podobni kot pri odraslih. Med mladostniki in odraslimi osebami glede celokupnega ezetimiba ni nobenih farmakokinetičnih razlik. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo < 10 let ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo. (Glejte poglavje 4.2.)

Starejši

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starejših bolnikih (≥ 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje holesterola LDL in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med starejšimi in mlajšimi bolniki primerljiva. (Glejte poglavje 4.2.)

Okvara jeter

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (5 ali 6 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi osebami. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (7 do 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati. Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno okvaro jeter in pri bolnikih s hudo okvaro jeter (> 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) niso znani, ezetimiba pri tovrstnih bolnikih ne priporočamo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ezetimib

Po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni kreatininski očistek ≤ 30 ml/min) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi osebami ($n = 9$) (glejte poglavje 4.2.).

Dodaten bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Simvastatin

V študiji pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) so bile plazemske koncentracije skupnih zaviralcev po enkratnem odmerku sorodnega zaviralca reduktaze HMG-CoA približno dvakrat višje od tistih pri zdravih prostovoljcih.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo višje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje holesterola LDL in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljiva.

Polimorfizem SLCO1B1

Nosilci alela c.521T>C gena SLCO1B1 imajo manjšo aktivnost OATP1B1. V primerjavi z bolniki z najpogostejšim genotipom (TT) je povprečna izpostavljenost (AUC) glavnemu aktivnemu presnovku, simvastatinu v obliki kisline, pri heterozigotnih nosilcih (CT) alela C 120 %, pri homozigotnih nosilcih (CC) pa 221 %. Pogostnost alela C pri evropski populaciji znaša 18 %. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje povečane izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, kar lahko vodi do povečanega tveganja za pojav rabdomiolize (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ezetimib/simvastatin

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in simvastatinom so bili opaženi toksični učinki v glavnem tisti, ki so značilni za statine. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in/ali farmakodinamičnim interakcijam pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do nobenih tovrstnih interakcij. Pri podganah se je miopatija pojavila šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskih odmerkov za ljudi (približno 20-kratna vrednost AUC za simvastatin in 1800-kratna vrednost AUC za aktivni presnovek). Ni bilo dokazov, da bi sočasno jemanje ezetimiba vplivalo na miotoksični potencial simvastatina.

Pri psih, ki so sočasno prejeli ezetimib in simvastatin, so pri majhnih izpostavljenostih (≤ 1 -kratna vrednost AUC kot pri človeku) opazili nekaj učinkov na jetra. Opazili so izrazita povišanja jetrnih encimov (ALT, AST) brez nekroze tkiva. Pri psih, ki so sočasno prejeli ezetimib in simvastatin, so opazili histopatološke spremembe na jetrih (hiperplazijo žolčnih vodov, akumulacijo pigmenta, infiltracijo enojedrnih celic in majhne hepatocite). Te spremembe pri daljšem odmerjanju, do 14 mesecev, niso napredovale. Navadno so se jetrni izvidi popravili po prekinitvi odmerjanja. Ta odkritja so bila skladna s tistimi, opisanimi za zaviralce reduktaze HMG-CoA, ali pa so jih pripisali zelo nizkim vrednostim holesterola, doseženih pri dotičnih psih.

Sočasna uporaba ezetimiba in simvastatina pri podganah ni imela teratogenega učinka. Pri brejih samicah kuncev so opazili majhno število skeletnih napak (zraščena repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc).

V seriji poskusov *in vivo* ter *in vitro* ezetimib samostojno ali v kombinaciji s simvastatinom ni imel

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

genotoksičnega potenciala.

Ezetimib

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili nobenih tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz cističnega voda žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji pri psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomembnost teh podatkov za ljudi ni znana. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

Dolgoročni testi kancerogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1.000 mg/kg/dan.

Simvastatin

Podatki na osnovi običajnih študij farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti na živalih ne kažejo drugih tveganj za bolnika, kot jih je mogoče pričakovati zaradi farmakološkega mehanizma. V največjih toleriranih odmerkih pri podganah in kuncih simvastatin ni povzročal nepravilnosti ploda, ni vplival na plodnost, razmnoževanje ali neonatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
hipromeloza 2910
rumeni železov oksid (E172) – samo pri 10 mg/10 mg tabletah
rdeči železov oksid (E172) – samo pri 10 mg/20 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 tablet, v škatli.

PI_Text065342_1	- Updated:	Page 34 of 35
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pretisni omot (perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek, OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ali 100 x 1 tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02302/001-051

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 2. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 6. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 11. 2023