

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/10 mg tablete  
Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/20 mg tablete  
Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/40 mg tablete  
Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/80 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.  
Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 80 mg simvastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 10 mg/10 mg tableta vsebuje 51,225 mg laktoze monohidrata.  
Ena 10 mg/20 mg tableta vsebuje 112,45 mg laktoze monohidrata.  
Ena 10 mg/40 mg tableta vsebuje 234,90 mg laktoze monohidrata.  
Ena 10 mg/80 mg tableta vsebuje 479,80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/10 mg tablete: svetlo rjave, lisaste, okrogle, s premerom 6 mm, bikonveksne tablete, brez oznake na eni strani in oznako "511" na drugi strani.  
Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/20 mg tablete: svetlo rjave, lisaste, okrogle, s premerom 8 mm, bikonveksne tablete, brez oznake na eni strani in oznako "512" na drugi strani.  
Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/40 mg tablete: svetlo rjave, lisaste, okrogle, s premerom 10 mm, bikonveksne tablete, brez oznake na eni strani in oznako "513" na drugi strani.  
Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/80 mg tablete: svetlo rjave, lisaste, v obliki kapsul, dimenzij 17,5 x 7,55 mm, bikonveksne tablete, brez oznake na eni strani in oznako "515" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis 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:

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

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis vsebuje ezetimib in simvastatin. Pokazalo se je, da simvastatin (20 mg–40 mg) zmanjšuje pogostost srčno-žilnih dogodkov (glejte poglavje 5.1). Koristi ezetimiba na srčno-žilno obolevnost in umrljivost še niso dokazali.

#### Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoDH)

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s HoDH. Bolniki lahko prejema tudi dodatno zdravljenje (npr. afereza lipoproteinov nizke gostote [LDL]).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Hiperholesterolemija

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za zmanjševanje vrednosti lipidov in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis.

Zdravilo se jemlje peroralno. Razpon odmerkov zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis je od 10 mg/10 mg na dan do 10 mg/80 mg na dan zvečer. Ni nujno, da so vsi odmerki na voljo v vseh državah. 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 srčno-žilne 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 v lipoproteinih nizke gostote (LDL-holesterola), obseg tveganja za koronarne bolezni ter odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola.

Odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na znano učinkovitost različnih jakosti zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis (glejte poglavje 5.1, Tabela 1) in glede na bolnikov odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola. Če je potrebno, se odmerek prilagaja v najmanj 4-tedenskih razmakih. Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis se lahko jemlje s hrano ali brez. Tablete se ne sme prelomiti.

### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Priporočeni začetni odmerek za bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis 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 Ezetimib/simvastatin Actavis se lahko pri teh bolnikih uporablja kot dodatek drugim oblikam hipolipemičnega zdravljenja (npr. aferezi LDL) ali če te vrste zdravljenja niso na voljo.

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis je potrebno vzeti  $\geq 2$  uri pred ali  $\geq 4$  ure po zaužitju izmenjevalcev žolčnih kislin.

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

Pri bolnikih, ki jemljejo hipolipemične odmerke ( $\geq 1$  g na dan) niacina sočasno z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis, odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Uporaba pri starejših bolnikih

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

### Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravljenje je treba začeti po priporočilu specialista.

Mladostniki  $\geq 10$  let (stopnja pubertete: pri fantih stopnja Tanner II ali višja; pri dekletih vsaj eno leto po menarhi): Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih 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 Ezetimib/simvastatin Actavis ne priporočamo za uporabo pri otrocih, mlajših od 10 let (glejte poglavje 5.2). Izkušnje pri otrocih pred puberteto so omejene.

#### Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago insuficienco 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) motnjo delovanja jeter zdravljenja z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis ne priporočamo. (Glejte poglavji 4.4 in 5.2.)

#### Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco (ocenjena hitrost glomerulne filtracije  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je priporočen odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/20 mg enkrat na dan, zvečer (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Večje odmerke je treba uvesti previdno.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na ezetimib, simvastatin 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 (zdravilnih učinkovin, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) (npr. itrakonazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, zaviralcev HIV-proteaze (npr. nelfinavirja), boceprevirja, telaprevirja in nefazodona) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Sočasno jemanje gemfibrozila, ciklosporina ali danazola (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Miopatija/rabdomioliza

Iz izkušenj po uvedbi zdravila na trg 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 Ezetimib/simvastatin Actavis 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 reduktaze HMG-CoA v plazmi.

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo pri simvastatinu je tako kot pri ostalih zaviralcih reduktaze HMG-CoA odvisno od odmerka. Po podatkih iz kliničnih preskušanj, 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 na dan približno 0,03 %, pri odmerku 40 mg na dan približno 0,08 %, pri odmerku 80 mg na dan pa približno 0,61 %. V teh preskušanjih so bili bolniki skrbno spremljani, nekatera zdravila, ki lahko povzročajo interakcije, pa so bila izključena.

V kliničnem preskušanju, v katerem so se bolniki z miokardnim infarktom v anamnezi zdravili s simvastatinom v odmerku 80 mg na 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 na 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 Actavis 10 mg/80 mg, v primerjavi z drugimi terapijami s statini s podobno učinkovitostjo zmanjševanja LDL-holesterola. Zato se lahko odmerek 10 mg/80 mg zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis uporablja le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za srčno-žilne 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 Actavis v odmerku 10 mg/80 mg in ki potrebujejo tudi drugo zdravilo, ki lahko medsebojno deluje z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis, je treba uporabiti nižji odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis ali drug režim zdravljenja na osnovi statinov z manjšo možnostjo interakcij med zdravili (glejte »Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki jo povzročajo interakcije zdravil« in poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

V kliničnem preskušanju, v katerem so več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so prejeli kombinacijo ezetimib/simvastatin 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 kombinaciji ezetimib/simvastatin 0,2 %, pri placebo pa 0,1 %. (Glejte poglavje 4.8.)

V kliničnem preizkušanju, v katerem so se bolniki z visokim tveganjem za srčno-žilne bolezni zdravili s simvastatinom v odmerku 40 mg na dan (mediani čas spremljanja 3,9 let), je bila pojavnost miopatije 0,05 % pri bolnikih, ki niso Kitajci (n = 7367), v primerjavi z 0,24 % za kitajske bolnike (n=5468). Ker so bili v kliničnem preizkušanju od azijske populacije preučevani le kitajski bolniki, je pri predpisovanju zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis azijskim bolnikom potrebna previdnost in uporaba najmanjših odmerkov.

#### Merjenje vrednosti kreatin kinaze

Vrednosti kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti kateregakoli verjetnega drugega vzroka za njen porast, saj je v takem primeru tolmačenje izvida težavno. Če se izhodiščne ravni CK pomembno zvišane (> 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 Ezetimib/simvastatin Actavis ali pri katerih odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis 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 vrednost CK izmeriti, da dobimo referenčno izhodiščno vrednost, v naslednjih primerih:

- starejši bolniki (starost  $\geq$  65 let)
- ženski spol
- okvara ledvic
- nekontroliran hipotiroidizem
- anamneza ali družinska anamneza dednih bolezni mišic
- anamneza toksičnega učinka na mišice pri jemanju statina ali fibrata
- zloraba 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 katerim koli zdravilom, ki vsebuje statin (kot je zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis), začeti previdno. Če je izhodiščna vrednost CK pomembno zvišana (> 5 x ZMN), bolnik zdravila ne sme začeti jemati.

#### Med zdravljenjem

Če se pri bolniku, ki jemlje zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis, 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 ( $>5$  x 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  $< 5$  x ZMN. Če iz kateregakoli drugega vzroka sumimo na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izginejo in se vrednost CK vrne na normalo, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis ali uvedbi drugega zdravila, ki vsebuje statin, v najnižjem odmerku in ob natančnem nadzoru.

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 Ezetimib/simvastatin Actavis je treba začasno prekiniti nekaj dni pred predvidenim večjim kirurškim posegom in ob nenadni hujši bolezni ali operaciji.

#### Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki jo povzročajo interakcije zdravil (glejte tudi poglavje 4.5)

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

Ker zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis vsebuje simvastatin, je tveganje za miopatijo in rabdomiolizo večje tudi pri sočasnem jemanju drugih fibratov, hipolipemičnih odmerkov ( $\geq 1$  g na dan) niacina ali pri sočasnem jemanju amiodarona, amlodipina, verapamila ali diltiazema in določenih odmerkov zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis (glejte poglavje 4.5).

Posledično je glede zaviralcev CYP3A4 kontraindicirana uporaba zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis sočasno z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavirjem), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če je zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 (zdravilnimi učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) neizogibno, je treba v času zdravljenja prekiniti jemanje zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis (in premisliti o uporabi drugega statina). Poleg tega je potrebna previdnost tudi pri kombiniranju zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis z določenimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izogibati se je treba sočasnemu uživanju soka grenivke in zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis.

Simvastatina in fusidne kisline se sočasno ne sme uporabljati. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Bolnikom je treba svetovati, da v primeru, da občutijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic, takoj poiščejo medicinsko pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih primerih, ko je potrebna daljša sistemska uporaba fusidne kisline, na primer pri zdravljenju hudih okužb, je treba o potrebi po sočasni uporabi zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis in fusidne kisline razmisliti za vsak primer posebej in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Kombinirani uporabi ezetimiba in simvastatina v odmerkih, večjih od 10 mg/20 mg na dan, in hipolipemičnih odmerkov (1 g na dan) niacina se je treba izogibati, razen če klinična korist verjetno odtehta 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 ( $\geq 1$  g na 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 srčno-žilne bolezni z dobro nadzorovano vrednostjo LDL-holesterola z 40 mg simvastatina na dan z ali brez 10 mg ezetimiba, ni bilo dodatne koristi na srčno-žilne dogodke z dodatkom odmerkov niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g na dan). Zdravniki, ki razmišljajo o kombinirani terapiji simvastatina in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g na dan), ali produktov, ki vsebujejo niacin, natančno pretehtati potencialne koristi in tveganja. Bolnike je treba pozorno spremljati, če se pojavijo kakršni koli znaki in simptomi bolečin v mišicah, občutljivosti ali oslabeledosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob uvedbi večjih odmerkov katerega koli zdravila.

Pojavnost miopatije v tem preizkušanju je bila približno 0,24 % pri kitajskih bolnikih, ki so prejeli 40 mg simvastatina ali kombinacijo ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg, v primerjavi z 1,24 % pri kitajskih bolnikih, ki so prejeli 40 mg simvastatina ali kombinacijo ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg simvastatina sočasno z 2000 mg nikotinske kisline in 40 mg laropipranta s prirejenim sproščanjem. V preizkušanju so bili od azijske populacije proučevani le kitajski bolniki. Ker je pojavnost miopatije pri kitajskih bolnikih večja kot pri bolnikih, ki niso Kitajci, uporaba zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis z odmerki niacina (nikotinske kisline), ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g na dan), pri azijskih bolnikih ni priporočljiva.

Acipimoks je strukturno podoben niacinu. Čeprav acipimoksa niso preučevali, bi lahko bilo tveganje za toksične učinke, povezane z mišicami, podobno kot pri niacinu.

V kliničnem preizkušanju, v katerem so se bolniki z visokim tveganjem za srčno-žilne bolezni zdravili z simvastatinom v odmerku 40 mg na dan (mediani čas spremljanja 3,9 let), je bila pojavnost miopatije 0,05 % za bolnike, ki niso Kitajci ( $n = 7367$ ) v primerjavi z 0,24 % za kitajske bolnike ( $n=5468$ ). Ker so bili v kliničnem preizkušanju od azijske populacije proučevani le kitajski bolniki, je pri predpisovanju zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis azijskim bolnikom potrebna previdnost in uporaba najmanjših odmerkov.

Kombinirani uporabi ezetimiba in simvastatina v odmerkih, večjih od 10 mg/20 mg na dan, in amiodarona, amlodipina, verapamila ali diltiazema se je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis, 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 Ezetimib/simvastatin Actavis z zmernimi zaviralci CYP3A4 (zdravilnimi 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 Ezetimib/simvastatin Actavis 10 mg/20 mg (glejte poglavje 4.2)

Varnosti in učinkovitosti uporabe kombinacije ezetimib/simvastatin 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 Ezetimib/simvastatin Actavis in gemfibrozila kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), sočasne uporabe z drugimi fibrati pa ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

#### Jetrni encimi

V kontroliranih preskušanjih sočasne uporabe pri bolnikih, ki so jemali ezetimib s simvastatinom, so opazili posledično zvišanje transaminaz ( $\geq 3 \times$  ZMN) (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 kombinacijo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg na dan (n=4.650) ali placebo (n=4.620) (mediani čas spremljanja 4,9 let), je bila pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz (> 3 x ZMN) pri kombinaciji ezetimib/simvastatin 0,7 %, pri placebo pa 0,6 % (glejte poglavje 4.8).

Jetrne teste priporočamo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis, 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 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 trajajo dalj časa, je treba zdravljenje prekiniti. Upoštevajte, da ALT 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. Če se med zdravljenjem z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis pojavi huda okvara jeter s kliničnimi simptomi in/ali hiperbilirubinemijo ali zlatenico, je treba takoj prekiniti zdravljenje. Če ne najdete drugega vzroka za nastanek, ne smete ponovno začeti zdravljenja z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis.

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola.

#### Jetrna insuficienca

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali s hudo jetrno insuficienco niso znani, uporabe zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, 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 že primerni 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/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, hipertenzija) je treba nadzorovati v skladu z nacionalnimi smernicami, tako s kliničnega kot tudi z biokemičnega vidika.

#### Pediatrični bolniki (stari 10 do 17 let)

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 preskušanju pri odraščajočih fantih (stopnja Tanner II 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 > 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 zgoraj ter poglavji 4.3. in 4.5).

#### Antikoagulanti

Če zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis 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, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske bolezni pljuč, je treba zdravljenje z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis prekiniti.

#### Pomožna snov

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### 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 ( $\geq 1$  g na 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 Ezetimib/simvastatin Actavis in fibratov ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

#### Farmakokinetične interakcije

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

#### **Interakcije med učinkovinami, povezane z večjim tveganjem za miopatijo/rabdomiolizo**

<b>Učinkovine, ki vstopajo v interakcijo</b>	<b>Priporočila za predpisovanje</b>
<u>Močni zaviralci CYP3A4, npr.</u> itakonazol ketokonazol posakonazol vorikonazol eritromicin klaritromicin telitromicin	<b><u>Kontraindicirani z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis</u></b>

zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir) boceprevir telaprevir nefazodon ciklosporin danazol gemfibrozil	
ostali fibrati fusidna kislina	Ne priporočamo za uporabo z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis
niacin (nikotinska kislina) ( $\geq 1$ g na dan)	Pri azijskih bolnikih ne priporočamo za uporabo z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis
amiodaron amlodipin verapamil diltiazem niacin ( $\geq 1$ g na dan)	Ne prekoračite odmerka 10 mg/20 mg zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis na dan
sok grenivke	Pri jemanju zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis se je treba izogibati pitju soka grenivka.

#### Učinek drugih zdravil na zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis

##### Ezetimib/simvastatin Actavis

*Niacin:* V študiji, v katero je bilo vključenih 15 zdravih odraslih, sta se pri sočasni uporabi kombinacije ezetimib/simvastatin (10 mg/20 mg dnevno 7 dni) malo 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 %), celokupnega ezetimiba (26 %), simvastatina (20 %) in simvastatina v obliki kisline (35 %). Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna. (Glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Študije medsebojnega delovanja z večjimi odmerki simvastatina niso bile izvedene.

##### Ezetimib

*Antacidi:* sočasna uporaba antacidov je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Zmanjšana hitrost 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 LDL-holesterola, če dodamo kombinacijo ezetimib/simvastatin holestiraminu, je lahko manjše zaradi te interakcije (glejte poglavje 4.2).

*Ciklosporin:* V študiji pri osmih bolnikih po transplantaciji ledvic, s kreatininskim očistkom  $> 50$  ml/min, ki so ves čas prejeli enak odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi s kontrolno zdravo populacijo, ki je prejela samo ezetimib, iz druge študije (n=17). V drugi študiji je bila pri bolniku s presajeno ledvico s hudo ledvično insuficienco, 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 Ezetimib/simvastatin Actavis 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 Ezetimib/simvastatin Actavis 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. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo s povečanjem inhibitorne aktivnosti reduktaze HMG-CoA v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Taki zaviralci so itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir in nefazodon. Pri sočasni uporabi itraconazola 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 itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavirjem), boceprevirjem, telaprevirjem, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom, kot tudi z gemfibrozilom, ciklosporinom ter danazolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če je zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 (zdravilnimi učinkovinami, ki povečajo AUC za približno 5-krat ali več) neizogibno, je treba med zdravljenjem začasno prekiniti jemanje zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis (in premisliti o uporabi alternativnega statina). Previdnost je potrebna pri kombinaciji zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis in določenih drugih manj močnih zaviralcev CYP3A4: flukonazola, verapamila ali diltiazema (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

*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 Ezetimib/simvastatin Actavis, 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.

*Danazol:* Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je povečano pri sočasnem jemanju danazola in zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis, 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 (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sočasno jemanje z gemfibrozilom je kontraindicirano.

*Fusidna kislina:* Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov. Sočasna uporaba te kombinacije lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij obeh zdravilnih učinkovin. Mehanizem delovanja teh interakcij (farmakodinamičnih, farmakokinetičnih ali obojih) je še neznan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Če je potrebno zdravljenje s fusidno kislino, je treba zdravljenje z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

*Amiodaron:* Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je povečano ob jemanju amiodarona sočasno s simvastatinom (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so o miopatiji poročali pri 6 % bolnikov, ki so dobivali 80 mg simvastatina in amiodaron. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amiodaronom, odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis 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. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.
- *Diltiazem*: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi diltiazema in simvastatina 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. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diltiazemom, odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis 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. Zato odmerek zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom.

#### *Zmerni zaviralci CYP3A4*

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis, predvsem v večjih odmerkih Ezetimib/simvastatin Actavis, sočasno z drugimi zdravili, ki zmerno zavirajo CYP3A4, imajo lahko povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavje 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. Zato se je treba med zdravljenjem z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis izogibati pitju soka grenivke.

*Kolhicin*: Pri bolnikih z insuficienco ledvic so pri sočasni uporabi kolhicina in simvastatina poročali o miopatiji in rabdomiolizi. Pri bolnikih, ki jemljejo takšno kombinacijo, svetujemo skrbno klinično spremljanje.

*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 z odmerki niacina, ki vplivajo na lipide ( $\geq 1$  g na dan), so poročali o pojavu miopatije/rabdomiolize (glejte poglavje 4.4)

#### Učinki zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis na farmakokinetiko drugih zdravil

##### *Ezetimib*

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450, udeleženih v 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 Ezetimib/simvastatin Actavis 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.

*Peroralni antikoagulant:* V dveh kliničnih študijah, eni pri zdravih prostovoljcih in drugi pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je simvastatin v odmerku 20-40 mg na 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 Ezetimib/simvastatin Actavis 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 Ezetimib/simvastatin Actavis spremenimo ali zdravljenje z njim ukinemo, je treba ves postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje s simvastatinom ni povezano s krvavitvijo ali spremembo protrombinskega časa.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

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

### Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis

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

### Simvastatin

Varnosti simvastatina pri nosečnicah niso dokazali. S simvastatinom pri nosečnicah niso izvedli nobenega nadzorovanega kliničnega preskušanja. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem HMG-CoA-reduktaze. 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 pri plodih bolnic, ki jemljejo simvastatin ali drug zelo soroden zaviralec HMG-CoA-reduktaze, razlikuje od pojavnosti v splošni populaciji, lahko zdravljenje nosečnic s simvastatinom zniža fetalni nivo mevalonata, ki je prekurzor biosinteze holesterola. Zato ženske, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, zdravila Ezetimib/simvastatin Actavis ne smejo jemati. Zdravljenje z zdravilom Ezetimib/simvastatin Actavis 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

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

#### Plodnost

O vplivu ezetimiba na plodnost pri človeku ni podatkov kliničnih preizkušanj. Ezetimib na plodnost podganjih samcev ali samic ni imel vpliva (glejte poglavje 5.3)

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

Varnost sočasnega zdravljenja z ezetimibom in simvastatinom so v kliničnih preskušanjih preučevali pri približno 12.000 bolnikih.

Po pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni takole: zelo pogosti (1/10), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni (1/1.000,  $< 1/100$ ), redki (1/10.000,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) vključno s posameznimi primeri.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z kombinacijo ezetimib/simvastatin (N=2404) so opazili naslednje neželene učinke, ki so bili pogostejši kot pri placebo (N =1340):

#### **Neželeni učinki ezetimiba in simvastatina, ki so bili pogostejši kot pri placebo**

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki</b>	<b>Pogostnost</b>
Psihiatrične motnje	motnje spanja	občasni
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, navzea, bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus izpuščaj	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mišični krči, šibkost mišic, neprijeten občutek v mišicah in kosteh, boleč vrat, bolečine v udih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, splošna oslabeledost, splošno slabo počutje, periferni edemi	občasni
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST, zvišane vrednosti CK v krvi	pogosti
	zvišan bilirubin v krvi, zvišana sečna kislina v krvi, zvišana gama-glutamilttransferaza, povečano internacionalno normalizirano	občasni

	razmerje, prisotnost proteinov v urinu, zmanjšana telesna masa	
--	--	--

Pri bolnikih, ki so se zdravili z kombinacijo ezetimib/simvastatin (N=9595) so opazili naslednje neželene učinke, ki so bili pogostejši kot pri uporabi samih statinov (N=8883):

**Neželeni učinki zdravila pri uporabi kombinacije zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin, ki so bili pogostejši kot pri uporabi statinov**

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni
Bolezni živčevja	glavobol, parestezija	občasni
Bolezni prebavil	napihnjen trebuh, diareja, suha usta, dispepsija, flatulenca, gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus, izpuščaj, urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti
	artralgija, bolečina v hrbtu, mišični krči, šibkost mišic, mišično-skeletna bolečina, bolečine v udih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, bolečina v prsnem košu, splošna oslabelost, periferni edemi	občasni
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST	pogosti
	zvišan bilirubin v krvi, zvišane vrednosti CK v krvi, zvišana gama- glutamiltransferaza	občasni

Pediatrični bolniki (stari 10 do 17 let)

V študiji, ki je vključevala mladostnike (stare 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 248), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ( $\geq 3x$  ZMN, zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikov), ki so prejeli kombinacijo ezetimib/simvastatin, in pri 2 % bolnikov (2 bolnikov), ki so se zdravili samo s simvastatinom; zvišane vrednosti CPK ( $\geq 10 x$  ZMN) so bile pri 2 % (2 bolnikov) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

Preskušanje ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Bolniki s kronično ledvično boleznijo

V študiji Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih več kot 9000 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg na dan (n = 4650) ali placebo (n = 4620), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 4,9 let (mediana vrednost) primerljiva. V tem preskušanju 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 kombinacijo zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin; in 9,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). Pojavnost miopatije/rabdomiolize je bila 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo zdravilnih učinkovin 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 kombinacijo zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V tem preskušanju ni bilo statistično pomembnih zvišanj pojavnosti vnaprej določenih neželenih učinkov, ki so zajemali raka (9,4 % za kombinacijo zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin, 9,5 % za placebo), hepatitis, holecistektomijo ali zaplete v povezavi z žolčnimi kamni ali pankreatitisom.

#### Laboratorijske vrednosti

V preskušanjih sočasne uporabe je bila pojavnost klinično pomembnih zvišanj serumskih transaminaz (ALT in/ali AST  $\geq$  3 x ZMN, zaporedno) pri bolnikih, zdravljenih z kombinacijo zdravilnih učinkovin 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 s kombinacijo ezetimib/simvastatin.

#### Postmarketinške izkušnje

Tekom trženja kombinacije ezetimib/simvastatin ali tekom kliničnih študij ali trženja posameznih učinkovin zdravila so poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

**Bolezni krvi in limfatičnega sistema:** trombocitopenija, anemija

**Bolezni živčevja:** periferna nevropatija, okvara spomina

**Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:** kašelj, dispneja, intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.4)

**Bolezni prebavil:** zaprtje, pankreatitis, gastritis

**Bolezni kože in podkožja:** alopecija, multiformni eritem, preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilaksijo in angioedemom

**Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:** mišični krči, miopatija\* (vključno z miozitisom); rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo ali brez (glejte poglavje 4.4); tendinopatija, včasih celo z rupturo

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

**Presnovne in prehranske motnje:** zmanjšan apetit

**Žilne bolezni:** vročinski oblivi, hipertenzija

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:** bolečina

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:** hepatitis/zlatenica, jetrna odpoved s smrtnim izidom ali brez, žolčni kamni, holecistitis

**Motnje reprodukcije in dojk:** erektilna disfunkcija



***Psihiatrične motnje:*** depresija, nespečnost

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.

***Laboratorijske vrednosti:*** zvišana alkalna fosfataza, nenormalen izvid testov jetrne funkcije.

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 bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza na tešče v krvi  $\geq 5,6$  mmol/L, indeks telesne mase (ITM)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Kombinacija 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 (1000 mg/kg) in simvastatina (1000 mg/kg) dobro prenašale. Pri teh živalih niso ugotovili kliničnih znakov toksičnosti. Ocenjena peroralna LD<sub>50</sub> za obe živalski vrsti je bila za ezetimib  $\geq 1000$  mg/kg, za simvastatin pa  $\geq 1000$  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 učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V študijah na živalih toksičnosti pri enkratnih peroralnih odmerkih 5000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3000 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: Zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10BA02

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis je pripravek 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 Ezetimib/simvastatin Actavis vsebuje ezetimib in simvastatin, dve učinkovini za znižanje ravni lipidov s komplementarnima mehanizmoma delovanja. Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis znižuje zvišan celokupni holesterol, LDL-holesterol, apolipoprotein B (Apo B), trigliceride (TG) ter holesterol, ki se ne nahaja v lipoproteinih z veliko gostoto (ne-HDL-holesterol), povečuje pa holesterol v lipoproteinih velike gostote (HDL-holesterol) in sicer z dvojno zavoro absorpcije in 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, izmenjevalcev 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 [<sup>14</sup>C]-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 LDL-holesterola. LDL se tvorijo iz lipoproteinov z zelo majhno gostoto (VLDL) in se katabolizirajo predvsem z LDL-receptorjem z veliko afiniteto. Mehanizem znižanja LDL pri simvastatinu lahko vključuje tako znižanje koncentracije VLDL-holesterola kot tudi indukcijo LDL-receptorja, kar vodi v zmanjšano tvorbo in povečan katabolizem LDL-holesterola. Med zdravljenjem s simvastatinom se znatno zniža tudi apolipoprotein B. Poleg tega simvastatin zmerno poveša raven HDL-holesterola in zniža plazemske trigliceride. Zaradi teh sprememb se znižata razmerji celokupnega holesterola in HDL-holesterola ter LDL- in HDL-holesterola.

### Klinična preskušanja

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

#### 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 LDL-holesterola (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] glede na izhodiščne lastnosti) 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 placebo. Med bolniki, ki so se zdravili s simvastatinom in na začetku niso dosegali ciljnih vrednosti LDL- holesterola (~ 80 %), je ciljno vrednost LDL-holesterola ob zaključku študije doseglo pomembno več bolnikov (76 %), randomiziranih tako, da so dobivali ezetimib in simvastatin, kot bolnikov (21,5 %), ki so bili randomizirani tako, da so prejeli placebo in simvastatin.

Pomembno sta se razlikovali tudi ustrezni znižanji LDL-holesterola (ezetimib in simvastatin 27 %, placebo in simvastatin 3 %). 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 preskušanju pri 214 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenimi s tiazolidindioni (rosiglitazonom ali pioglitazonom) najmanj 3 mesece in 20 mg simvastatina najmanj 6 tednov, s povprečno vrednostjo LDL-holesterola 2,4 mmol/l (93 mg/dl), so bolnike randomizirali v skupini, ki sta dobivali 40 mg simvastatina ali kombinacijo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg. Kombinacija ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg je bila v primerjavi s podvojitvijo odmerka simvastatina na 40 mg pomembno bolj učinkovita za nadaljnje znižanje LDL-holesterola (-21 % oz. 0 %), celokupnega holesterola (-14 % oz. -1 %), Apo B (-14 oz. -2 %) ter ne-HDL-holesterola (-20 % oz. -2 %), glede na zdravljenje z 20 mg simvastatina. Rezultati za HDL-holesterol in TG se med zdravljenima skupinama niso pomembno razlikovali. Na rezultate ni vplivala vrsta tiazolidindiona.

Učinkovitost različnih odmerkov kombinacije ezetimib/simvastatin (10 mg/10 mg do 10 mg/80 mg na dan) so dokazali v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem 12-tedenskem preskušanju, ki je vključevalo vse razpoložljive različne odmerke kombinacije ezetimib/simvastatin in vse ustrezne odmerke simvastatina. Ko so bolnike, ki so prejeli vse odmerke kombinacije zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin, primerjali z bolniki, ki so prejeli vse odmerke simvastatina, so ugotovili, da je kombinacija ezetimib/simvastatin pomembno znižala celokupni holesterol, LDL-holesterol in TG (glejte tabelo 1) pa tudi Apo B (za -42 % oz. -29 %), ne-HDL-holesterol (-49 % oz. -34 %) ter C-reaktivni protein (-33 % in -9 %). Učinki kombinacije ezetimib/simvastatin na HDL-holesterol so bili podobni učinkom simvastatina. Nadaljnje analize so pokazale, da je kombinacija ezetimib/simvastatin v primerjavi s placebom pomembno zvišala HDL-holesterol.

#### **Tabela 1**

**Odziv na kombinacijo ezetimib/simvastatin pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (povprečna % spremembe glede na izhodiščno raven pred zdravljenjem<sup>b)</sup>)**

<b>Zdravljenje</b>	<b>N</b>	<b>Celokupni holesterol</b>	<b>LDL-holesterol</b>	<b>HDL-holesterol</b>	<b>TG<sup>a</sup></b>
Skupni podatki (vsi odmerki kombinacije ezetimib/simvastatin) <sup>c</sup>	353	-38	-53	+8	-28
Skupni podatki (vsi odmerki simvastatina) <sup>c</sup>	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2

Kombinacija 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
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26
<sup>a</sup> Za trigliceride je naveden srednji % spremembe glede na izhodiščno vrednost <sup>b</sup> Izhodiščna raven – brez zdravlila za znižanje ravni lipidov <sup>c</sup> Kombinacija ezetimib/simvastatin (združeni podatki za odmerke 10 mg/10 mg-10 mg/80 mg) je pomembno znižala celokupni holesterol, LDL-holesterol in TG v primerjavi s simvastatinom ter pomembno zvišala HDL-holesterol v primerjavi s placebom.					

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

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani 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. Vpliv tega surogatnega markerja na obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni končni opazovani dogodek, sprememba povprečne DIM vseh šestih segmentov karotide (merjeno z uporabo »B-mode« ultrazvoka), 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).

10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina je pomembno znižalo koncentracijo LDL-holesterola, celokupnega holesterola, Apo B in TG v primerjavi z 80 mg simvastatina. Procent zvišanja koncentracije HDL-holesterola je bil pri obeh skupinah podoben. Neželeni učinki, poročani za 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina, so bili skladni z znanim varnostnim profilom.

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis vsebuje simvastatin. V dveh velikih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, 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 možganske kapi ali druge cerebrovaskularne bolezni. Dokazali so, da simvastatin zmanjša: tveganje za celokupno umrljivost z zmanjšanjem števila smrti zaradi koronarne bolezni srca, tveganje za miokardni infarkt in možgansko 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 infarktom v anamnezi ovrednotili učinek zdravljenja z 80 mg simvastatina v primerjavi z odmerkom 20 mg (mediani čas spremljanja 6,7 let) na velike žilne dogodke (opredeljene kot KBS s smrtnim izidom, MI brez smrtnega izida, postopek koronarne revaskularizacije, možgansko kap z ali brez smrtnega izida, postopek periferne revaskularizacije). Med obema skupinama ni bilo pomembne razlike v pojavnosti velikih žilnih dogodkov; za odmerek 20 mg simvastatina (n = 1553) 25,7 % v primerjavi z odmerkom 80 mg simvastatina (n = 1477) 24,5 %; RR 0,94, 95-odstotni IZ: 0,88 do 1,01. Absolutna razlika v LDL-

holesterolu med obema skupinama je bila tekom študije  $0,35 \pm 0,01$  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 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 %.

Pokazalo se je, da kombinacija ezetimib/simvastatin zmanjšuje pojavnost večjih srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, vendar večje koristi kombinacije ezetimib/simvastatin na srčno-žilno obolevnost in umrljivost, kot je bila dokazana za simvastatin, še niso z gotovostjo dokazali.

#### Klinične študije pri pediatričnih bolnikih (starih 10 do 17 let)

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji so 142 fantov (stopnja Tanner II ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih 10 do 17 let (v povprečju 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola 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 %), LDL-holesterola (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in ne-HDL-holesterola (47 % proti 33 %). Za TG in HDL-holesterol 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 LDL-holesterol 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 s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali. Pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom v starosti do 17. leta, dolgoročne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

#### 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 dobivali 40 mg simvastatina. Zvečanje odmerka simvastatina s 40 na 80 mg ( $n = 5$ ) je znižalo LDL-holesterol za 13 % glede na izhodiščno vrednost pri zdravljenju s 40 mg simvastatina. Pri sočasnem jemanju ezetimiba in simvastatina, enakovrednem kombinaciji ezetimib/simvastatin (združeni podatki za 10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg,  $n = 9$ ), se je LDL-holesterol 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 Actavis (10 mg/80 mg,  $n = 5$ ), se je LDL-holesterol 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 kombinacijo 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 (eGFR-estimated glomerular filtration rate)  $26,5$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>. Raven lipidov ni bila določena kot vključitveni kriterij v študijo. Povprečna vrednost LDL-holesterola v izhodišču je znašala 108 mg/dl. Po enem letu se je vrednost LDL-holesterola 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 kombinacijo ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg.

Primarna primerjava, opredeljena v protokolu SHARP, je vključevala analizo z namenom zdravljenja (ITT- 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 prvotno randomizirani v skupino, ki je prejela kombinacijo ezetimib/simvastatin (n = 4.193) ali placebo (n = 4.191). Sekundarne analize so vključevale enako sestavo dogodkov, kot je bila za celotno kohorto, randomizirano (v izhodišču študije ali ob 1. letu) tako, da so bolniki prejeli kombinacijo ezetimib/simvastatin (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620), ter tudi komponente te sestave.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala, da je kombinacija ezetimib/simvastatin pomembno zmanjšala 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 kombinacijo zdravilnih učinkovin 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 Tabeli 2. Kombinacijo ezetimib/simvastatin je pomembno zmanjšala tveganje za pojav možganske kapi in kakršne koli revaskularizacije, s statistično neznačilnimi številčnimi razlikami v korist kombinacije ezetimib/simvastatin pri pojavu miokardnega infarkta brez smrtnega izida in kardiogene smrti.

**Tabela 2**

**Večji žilni dogodki glede na zdravljenje pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji SHARP<sup>a</sup>**

<b>Izid</b>	<b>Ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg (N=4650)</b>	<b>Placebo (N=4620)</b>	<b>Razmerje ogroženosti (95 % IZ)</b>	<b>P- vrednost</b>
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
Ne-hemoragična možganska kap	131 (2.8 %)	174 (3.8 %)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
Hemoragičnamožganska 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) <sup>b</sup>	526(11.3 %)	619(13.4 %)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

<sup>a</sup>»Intention-to-treat« analiza vseh bolnikov v študiji SHARP, v izhodišču ali ob 1. letu randomiziranih v skupino, ki je prejela kombinacijo zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin, ali skupino, ki je prejela placebo

<sup>b</sup>MAE; sestavljeni iz miokardnega infarkta brez smrtnega izida, koronarne smrti, ne-hemoragične možganske kapi ali kakršne koli revaskularizacije

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

### Aortna stenoza

Študija SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) je bila multi-centrična, dvojno slepa, s placebom primerjana 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 srčno-žilne 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 srčno-žilnih dogodkov: smrti zaradi srčno-žilnih bolezni, kirurške zamenjave aortne zaklopke, kongestivnega srčnega popuščanja 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/simvastatin 10 mg/40 mg ni pomembno zmanjšala tveganja za večje srčno-žilne dogodke. Primarni izid se je pojavil pri 333 bolnikih (35,3 %) v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin, in pri 355 bolnikih (38,2 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravilnih učinkovin 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 kombinacijo zdravilnih učinkovin 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 kombinacijo ezetimib/simvastatin je imelo ishemične srčno-žilne 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 kombinacijo ezetimib/simvastatin (105 proti 70,  $p = 0,01$ ). Klinični pomen tega opažanja je negotov, saj v obsežnejšem kliničnem preskušanju SHARP ni bilo razlike v številu vseh bolnikov, pri katerih se je pojavil kateri koli rak (438 v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravilnih učinkovin ezetimib/simvastatin, v primerjavi s 439 bolniki v placebo skupini). Zato s kliničnim preskušanjem SHARP ne moremo potrditi ugotovitev iz kliničnega preskušanja SEAS.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

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

### Absorpcija

#### Ezetimib/simvastatin Actavis

Zdravilo Ezetimib/simvastatin Actavis 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  $\beta$ -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  $\beta$ -hidroksi kislina in še štiri drugi aktivni presnovki.

Če je bil simvastatin apliciran 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  $\beta$ -hidroksi kislina se vežeta na humane plazemske beljakovine (95 %).

Farmakokinetiki enkratnega in večkratnih odmerkov simvastatina sta pokazali, da pri večkratnem odmerjanju do akumulacije učinkovine ne pride. 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  $\beta$ -hidroksi kislino, ki je močan zaviralec Reduktaze HMG-CoA. Hidroliza poteka večinoma v jetrih, hidroliza v plazmi pri človeku pa 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 sistemskem obtoku majhna.

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

### Izločanje

#### Ezetimib

Po zaužitju  $^{14}\text{C}$ -ezetimiba (20 mg) 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

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  $\beta$ -hidroksikislinskega presnovka se je povprečno le 0,3 % iv. odmerka izločilo v seču v obliki zaviralcev.

### Posebne populacije

#### Pediatrični bolniki

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.)

#### Geriatrični bolniki

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

#### Jetrna insuficienca

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago jetrno insuficienco (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 jetrno insuficienco (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 jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno insuficienco ( $> 9$  točk po Child-Pughovi klasifikaciji) niso znani, ezetimiba pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Ledvična insuficienca

##### *Ezetimib*

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ( $n = 8$ ; povprečni kreatininski očistek  $\leq 30$  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.)

Dodatni 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 ledvično insuficienco (kreatininski očistek  $< 30$  ml/min) so bile plazemske koncentracije vseh 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 LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljiva.

### **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 pripisujemo 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 ( $\leq$  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 vpliva. 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 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 na dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz 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 na 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 karcinogenosti 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 1000 mg/kg na dan.

#### Simvastatin

Podatki na osnovi običajnih študij farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenosti 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**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
hipromeloza  
premreženi natrijev karmelozat  
mikrokristalna celuloza  
askorbinska kislina  
brezvodna citronska kislina  
butiliran hidroksianizol  
propilgalat

magnezijev stearat

Pigmentna mešanica:

laktoza monohidrat

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

9 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

OPA/Aluminij/PVC pretisni omoti z aluminijasto folijo in PVC/Aclar pretisni omoti z aluminijasto folijo:

Velikost pakiranja: 30 in 100 tablet.

HDPE vsebnik za tablete s polipropilenskim (PP) pokrovčkom:

Velikost pakiranja: 100 in 180 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/15/02014/001-016

## **9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16.07.2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.12.2014