

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMIDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg ezetimib och 20 mg, 40 mg eller 80 mg simvastatin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En 10 mg/20 mg tablett innehåller 137 mg laktosmonohydrat.
En 10 mg/40 mg tablett innehåller 285 mg laktosmonohydrat.
En 10 mg/80 mg tablett innehåller 579 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg tabletter

Svagt rosa till rosa kapselformade bikonvexa odragerade tabletter med mosaikartat utseende, märkta med "336" på ena sidan och omärkta på andra sidan. Tablettens storlek är cirka 11,00 x 5,50 mm.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg tabletter

Svagt rosa till rosa kapselformade bikonvexa odragerade tabletter med mosaikartat utseende, märkta med "337" på ena sidan och omärkta på andra sidan. Tablettens storlek är cirka 13,90 x 6,90 mm.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg tabletter

Svagt rosa till rosa kapselformade bikonvexa odragerade tabletter med mosaikartat utseende, märkta med "338" på ena sidan och omärkta på andra sidan. Tablettens storlek är cirka 17,25 x 8,30 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prevention av kardiovaskulära händelser

Ezetimibe/Simvastatin Accord är indicerat för att minska risken för kardiovaskulära händelser (se avsnitt 5.1) hos patienter med kranskärlssjukdom som har akut koronarsyndrom (AKS) i sjukdomshistorien. Ezetimibe/Simvastatin Accord kan användas både till patienter som tidigare behandlats med en statin och till patienter som inte tidigare behandlats med statin.

Hyperkolesterolemi

Ezetimibe/Simvastatin Accord är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär (heterozygot familjär och icke-familjär) hyperkolesterolemi eller kombinerad hyperlipidemi när användning av ett kombinationspreparat anses lämpligt:

- patienter som inte är adekvat kontrollerade med en statin enbart
- patienter som redan behandlas med en statin och ezetimib

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetimibe/Simvastatin Accord är indicerat som tilläggsterapi till diet hos patienter med HoFH. Patienter kan även få andra kompletterande behandlingar (t.ex. low-density lipoprotein [LDL] aferes).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hyperkolesterolemi

Patienten bör få lämplig lipidsänkande diet och fortsätta med denna diet under behandlingen med Ezetimibe/Simvastatin Accord.

Ezetimibe/Simvastatin Accord ges peroralt. Doseringsområdet för Ezetimibe/Simvastatin Accord är 10 mg/10 mg/dag till 10 mg/80 mg/dag till kvällen. Vissa tablettstyrkor kommer eventuellt inte att finnas tillgängliga i alla EU-länder. Den vanliga dosen är 10 mg/20 mg/dag eller 10 mg/40 mg/dag givet som en singeldos till kvällen. Dosen om 10 mg/80 mg rekommenderas enbart till patienter med svår hyperkolesterolemi och med hög risk för kardiovaskulära komplikationer och som inte har uppnått sina behandlingsmål vid lägre doser och där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.1). Patientens nivå av low-density lipoproteinkolesterol (LDL-C), risk för kranskärslsjukdom och svar på pågående kolesterolsänkande terapi bör tas i beaktande vid behandlingsstart och dosändring.

Dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord bör individualiseras baserat på den kända effekten av de olika styrkorna av Ezetimibe/Simvastatin Accord (se avsnitt 5.1, tabell 2) och svaret på den pågående kolesterolsänkande terapin. Om dosanpassning är nödvändig bör denna göras i intervaller om inte mindre än 4 veckor. Ezetimibe/Simvastatin Accord kan ges med eller utan mat. Tabletten ska inte delas.

Patienter med kranskärslsjukdom som har AKS i sjukdomshistorien

I den kardiovaskulära riskreduktionsstudien (IMPROVE-IT) var startdosen 10 mg/40 mg en gång dagligen på kvällen. Dosen 10 mg/80 mg rekommenderas endast när fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Den rekommenderade startdosen till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg/dag till kvällen. Dosen om 10 mg/80 mg rekommenderas endast där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna (se ovan samt avsnitt 4.3 och 4.4). Hos dessa patienter kan Ezetimibe/Simvastatin Accord användas som ett komplement till andra lipidsänkande behandlingar (t.ex. LDL-aferes) eller när sådan behandling inte finns tillgänglig.

Hos patienter som samtidigt med Ezetimibe/Simvastatin Accord behandlas med lomitapid ska dosen Ezetimibe/Simvastatin Accord inte överstiga 10 mg/40 mg/dag (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med andra läkemedel

Dosering av Ezetimibe/Simvastatin Accord bör ske antingen ≥ 2 timmar innan eller ≥ 4 timmar efter administrering av ett gallsyrabindande preparat.

Hos patienter som samtidigt med Ezetimibe/Simvastatin Accord behandlas med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir bör dosen Ezetimibe/Simvastatin Accord inte överstiga 10 mg/20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hos patienter som samtidigt med Ezetimibe/Simvastatin Accord behandlas med lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin, bör dosen Ezetimibe/Simvastatin Accord inte överstiga 10 mg/20 mg/dag (se

avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

Ingen dosanpassning behövs hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Inledande av behandling måste ske under översyn av en specialist.

Ungdomar ≥ 10 år (pubertal status: pojkar i Tannerstadium II och därefter, flickor minst ett år efter menarke): Den kliniska erfarenheten hos barn och ungdomar (i åldern 10 till 17 år) är begränsad. Den rekommenderade startdosen är vanligtvis 10 mg/10 mg en gång dagligen på kvällen. Det rekommenderade doseringsintervallet är 10 mg/10 mg till maximalt 10 mg/40 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Barn <10 år: Ezetimibe/Simvastatin Accord rekommenderas inte till barn under 10 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2). Erfarenheten av Ezetimibe/Simvastatin Accord givet till prepubertala barn är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosanpassning behövs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 5 till 6). Behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord rekommenderas inte till patienter med måttlig (Child-Pugh skala 7 till 9) eller allvarlig (Child-Pugh-skala 9) leverdysfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosanpassning bör vara nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Hos patienter med kronisk njursjukdom och uppskattad glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m² är den rekommenderade dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg en gång dagligen på kvällen (se avsnitt 4.4, 5.1 samt 5.2). Högre doser bör sättas in med försiktighet.

Administreringssätt

Oral användning. Ezetimibe/Simvastatin Accord kan ges som engångsdos på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Aktiv leversjukdom eller kvarstående förhöjning av serumtransaminaser utan känd orsak.

Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) (t.ex. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (Se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hos patienter med HoFH, samtidig behandling med lomitapid och doser av Ezetimibe/Simvastatin Accord > 10 mg/40 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). [Produktnamn] ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Myopati/rabdomyolys

Efter marknadsintroduktionen av ezetimib har det rapporterats fall av myopati och rabdomyolys. De flesta patienter som utvecklat rabdomyolys tog en statin tillsammans med ezetimib. Rabdomyolys har dock rapporterats i mycket sällsynta fall dels under monoterapi med ezetimib och dels då ezetimib administrerats tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka risken för rabdomyolys.

Ezetimibe/Simvastatin Accord innehåller simvastatin. Simvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ibland orsaka myopati som kännetecknas av muskelsmärta, ömhet eller svaghet förenad med kreatinkinasvärden (CK) över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN). Myopati utvecklas ibland till rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobulinuri, och mycket sällsynt har dödsfall inträffat. Risken för myopati ökar med höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (dvs. förhöjda plasmanivåer av simvastatin och simvastatinsyra). Detta kan delvis bero på interagerande läkemedel som påverkar simvastatins metabolism och/eller signalvägar för transportörer (se avsnitt 4.5).

Som för andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad för simvastatin. I en databas med resultat från kliniska studier där 41 413 patienter som behandlats med simvastatin ingick, varav 24 747 (cirka 60 %) inkluderats i studier med en uppföljning i median i 4 år eller längre, var incidensen för myopati cirka 0,03 %, 0,08 % respektive 0,61 % med doserna 20 mg, 40 mg och 80 mg/dag. I dessa studier följdes patienterna noga och vissa interagerande läkemedel exkluderades.

I en klinisk studie där patienter med tidigare hjärtinfarkt behandlades med simvastatin 80 mg/dag (uppföljning i genomsnitt 6,7 år) var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % hos patienter med 20 mg/dag. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 %. (Se avsnitt 4.8 och 5.1).

Risken för myopati är högre hos patienter som behandlas med Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg jämfört med andra statinbaserade behandlingar med likvärdig LDL-C-sänkande effekt. Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg bör därför endast användas hos patienter med svår hyperkolesterolemi, med hög risk för kardiovaskulära komplikationer och som inte uppnått sina behandlingsmål vid lägre doser och där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna. För patienter som tar Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg och som dessutom behöver behandling med ett interagerande läkemedel bör en lägre dos av Ezetimibe/Simvastatin Accord eller en alternativ statinbaserad behandling med mindre risk för läkemedelsinteraktion användas (se nedan, *Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner* och avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

I IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) randomiserades 18 144 patienter med kranskärslsjukdom och med AKS i sjukdomshistorien till antingen Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg dagligen (n=9 067) eller simvastatin 40 mg dagligen (n=9 077). Under en uppföljningsperiod i median på 6,1 år var incidensen av myopati 0,2 % för Ezetimibe/Simvastatin Accord och 0,1 % för simvastatin, där myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum-CK $\geq 10 \times$ ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och $< 10 \times$ ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1 % för Ezetimibe/Simvastatin Accord och 0,2 % för simvastatin, där rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum-CK $\geq 10 \times$ ULN med tecken på njurskada, ≥ 5 gånger ULN och < 10 gånger ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på

njurskada eller CK $\geq 10\ 000$ IU/l utan några tecken på njurskada. (Se avsnitt 4.8).

I en klinisk studie där över 9 000 patienter med kronisk njursjukdom randomiserades till antingen Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg dagligen (n=4 650) eller placebo (n=4 620) (uppföljningsperiod i median 4,9 år) var incidensen av myopati 0,2 % för Ezetimibe/Simvastatin Accord och 0,1 % för placebo (se avsnitt 4.8).

I en klinisk studie där patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom behandlades med simvastatin 40 mg/dag (uppföljningsperiod i median 3,9 år) var incidensen av myopati cirka 0,05 % hos patienter med icke-kinesiskt ursprung (n=7 367) jämfört med 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung (n=5 468). Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, bör försiktighet iaktas vid förskrivning av Ezetimibe/Simvastatin Accord till patienter av asiatiskt ursprung och lägsta möjliga dos användas.

Nedsatt funktion av transportproteiner

Nedsatt funktion av leverns OATP-transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen för simvastatinsyra och ökar risken för myopati och rabdomyolys. Nedsatt funktion kan uppstå till följd av hämning genom interagerande läkemedel (t.ex. ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av SLCO1B1 c.521T>C-genotypen.

Patienter som bär genen SLCO1B1 allel (c.521T>C) som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein har en ökad systemisk exponering för simvastatinsyra och en ökad risk för myopati. Risken för myopati till följd av höga doser (80 mg) simvastatin är i allmänhet omkring 1 % utan genetisk testning. Resultaten i SEARCH-studien visar att homozygota C-allelbärare (även kallade CC) som behandlas med 80 mg löper 15 % risk att få myopati inom ett år, medan risken för heterozygota C-allelbärare (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter med den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2). Om möjligt bör genotypning av enskilda patienter med avseende på förekomst av C-allelen övervägas som en del av risk-nytta-bedömningen innan 80 mg simvastatin skrivs ut, och höga doser bör undvikas till de individer som visar sig vara bärare av CC-genotypen. Emellertid utesluter inte frånvaron av denna gen vid genotypning att myopati fortfarande kan förekomma.

Mätning av kreatinkinas

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning eller när andra möjliga orsaker till CK-stegring förekommer, eftersom detta kan försvåra bedömningen av resultatet. Om utgångsvärdet för CK är markant förhöjt ($> 5 \times \text{ULN}$), bör en ny mätning göras inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet.

Före behandling

Alla patienter som påbörjar behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord, eller vars dos av Ezetimibe/Simvastatin Accord ökas, bör upplysas om risken för myopati och uppmanas att snarast rapportera oförklarlig muskelsmär, ömhet eller svaghet.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. För att fastställa ett referensvärde av CK vid utgångsläget bör mätning innan behandlingsstart ske i följande fall:

- Äldre (ålder > 65 år)
- Hos kvinnor
- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyreoidism
- Ärftlig muskelsjukdom hos patienten eller i familjen
- Tidigare muskeltoxicitet i samband med statin- eller fibratbehandling
- Alkoholmissbruk

I dessa fall ska en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk, och klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare upplevt muskelstörningar vid behandling med

en fibrat eller statin bör behandling med någon statininnehållande produkt (som Ezetimibe/Simvastatin Accord) endast påbörjas med försiktighet. Om utgångsvärdet för CK är markant förhöjt ($>5 \times \text{ULN}$) bör behandling inte påbörjas.

Under behandling

Om muskelsmär, svaghet eller kramper uppträder då en patient behandlas med Ezetimibe/Simvastatin Accord, bör CK-värdet mätas. Om detta värde, i frånvaro av ansträngande träning, visar sig vara kraftigt förhöjt ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandlingen avbrytas. Om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär, trots att CK-värdet är $< 5 \times \text{ULN}$, kan avbrytande av behandlingen övervägas. Om myopati misstänks av andra anledningar, bör behandlingen avbrytas.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling (se avsnitt 4.8). Om symtomen avtar och CK-värdet återgår till det normala kan återinsättning av Ezetimibe/Simvastatin Accord eller insättning av en annan statininnehållande produkt övervägas vid lägsta dos och under noggrann övervakning.

En högre frekvens av myopati har observerats hos patienter som titreras till dosen om 80 mg simvastatin (se avsnitt 5.1). Regelbundna CK-mätningar rekommenderas då dessa kan vara användbara i identifieringen av subkliniska fall av myopati. Det finns dock inga garantier för att sådan övervakning förhindrar myopati.

Behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord bör avbrytas tillfälligt några dagar innan omfattande kirurgiskt ingrepp och när något större medicinskt eller kirurgiskt tillstånd uppträder.

Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner (se även avsnitt 4.5)

Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av Ezetimibe/Simvastatin Accord och potenta CYP3A4-hämmare (som itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, läkemedel innehållande kobicistat) samt ciklosporin, danazol och gemfibrozil. Användning av dessa läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

På grund av simvastatinkomponenten i Ezetimibe/Simvastatin Accord ökar risken för myopati och rabdomyolys även vid samtidig användning av andra fibrater, niacin i lipidsänkande doser ($\geq 1 \text{ g/dag}$) eller vid samtidig användning av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem med vissa doser av Ezetimibe/Simvastatin Accord (se avsnitt 4.2 och 4.5). Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidigt intag av fusidinsyra och Ezetimibe/Simvastatin Accord. Hos patienter med HoFH, kan denna risk öka vid samtidig användning med lomitapid och Ezetimibe/Simvastatin Accord (se avsnitt 4.5).

Följaktligen, vad gäller CYP3A4-hämmare, är samtidig användning av Ezetimibe/Simvastatin Accord med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) inte kan undvikas, måste ett tillfälligt uppehåll i behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Dessutom bör försiktighet iakttas vid samtidig behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord och vissa andra mindre potenta CYP3A4-hämmare: flukonazol, verapamil, diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och Ezetimibe/Simvastatin Accord bör undvikas.

Simvastatin ska inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig bör statinbehandling avbrytas under hela behandlingen med fusidinsyra. Det har

förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienten bör rådask att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever symtom som muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling kan återupptas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra. I exceptionella fall, när förlängd behandling av systemisk fusidinsyra är nödvändig, såsom vid behandling av svåra infektioner, bör behovet av samtidig administrering av Ezetimibe/Simvastatin Accord och fusidinsyra övervägas från fall till fall under noggrann medicinsk övervakning.

Kombinationsbehandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord i högre doser än 10 mg/20 mg dagligen tillsammans med lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin bör undvikas om inte de kliniska fördelarna bedöms överväga den ökade risken för myopati (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med HMG-CoA-reduktashämmare och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra), vilka båda kan orsaka myopati då de ges ensamt.

I en klinisk studie (uppföljningsperiod i median 3,9 år) på patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och med välkontrollerade LDL-C-nivåer med simvastatin 40 mg/dag, med eller utan ezetimib 10 mg, såg man inga ytterligare fördelar med avseende på kardiovaskulära händelser med tillägg av lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra). Därför bör läkare som överväger en kombinationsbehandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel innehållande niacin noga väga de potentiella fördelarna mot riskerna, och följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, muskelömheter, eller muskelsvaghet. Detta gäller särskilt under de första behandlingsmånaderna och vid upptitrering av någon av läkemedelsdoserna.

I denna studie var dessutom incidensen av myopati cirka 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg jämfört med 1,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg som gavs tillsammans med nikotinsyra/laropirant 2 000 mg/40 mg med modifierad frisättning. Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, och då incidensen av myopati är högre hos patienter med kinesiskt ursprung än hos patienter med icke-kinesiskt ursprung, rekommenderas inte samtidig behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) hos patienter av asiatiskt ursprung.

Acipimox är strukturellt besläktat med niacin. Även om acipimox inte har studerats, kan risken för muskelrelaterade toxiska effekter vara liknande de för niacin.

Kombinationsbehandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord i högre doser än 10 mg/20 mg dagligen tillsammans med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem bör undvikas. Hos patienter med HoFH, ska kombinationsbehandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord i högre doser än 10 mg/40 mg dagligen tillsammans med lomitapid undvikas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Patienter som tillsammans med Ezetimibe/Simvastatin Accord, speciellt högre doser av Ezetimibe/Simvastatin Accord, tar andra läkemedel med måttlig hämmande effekt på CYP3A4 vid terapeutiska doser, kan ha ökad risk för myopati. När Ezetimibe/Simvastatin Accord ges tillsammans med en måttlig CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 2-5-faldigt), kan en dosjustering vara nödvändig. För vissa måttliga CYP3A4-hämmare såsom diltiazem, rekommenderas Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg som högsta dos (se avsnitt 4.2).

Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP (t.ex. elbasvir och grazoprevir) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati. Därför ska dosjustering av simvastatin övervägas beroende på den förskrivna dosen. Samtidig administrering av elbasvir och grazoprevir med simvastatin har inte studerats. Däremot **bör dosen av**

Ezetimibe/Simvastatin Accord inte överstiga 10 mg/20 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir (se avsnitt 4.5).

Säkerhet och effekt för ezetimibe med simvastatin som givits tillsammans med fibrater har inte studerats. Det föreligger en ökad risk för myopati då simvastatin och fibrater (framför allt gemfibrozil) ges samtidigt. Samtidig behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord och gemfibrozil är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och samtidig behandling med andra fibrater rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin och ezetimib/simvastatin) tillsammans med daptomycin. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med daptomycin, eftersom båda läkemedlen kan orsaka myopati och/eller rabdomyolys givet som monoterapi. Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med Ezetimibe/Simvastatin Accord hos patienter som tar daptomycin om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken. Ta del av produktresumén för daptomycin för att få ytterligare information kring den potentiella interaktionen med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin och ezetimib/simvastatin) och för ytterligare vägledning gällande övervakning. (Se avsnitt 4.5).

Leverenzzymer

I kontrollerade studier där patienter erhållit ezetimib tillsammans med simvastatin, har upprepade transaminasstegringar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) observerats (se avsnitt 4.8).

I IMPROVE-IT randomiserades 18 144 patienter med kranskärslsjukdom och med AKS i sjukdomshistorien till antingen Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg dagligen (n=9 067) eller simvastatin 40 mg dagligen (n=9 077). Under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år var incidensen av upprepade transaminasstegringar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % för ezetimibe med simvastatin respektive 2,3 % för simvastatin (se avsnitt 4.8).

I en kontrollerad klinisk studie där över 9 000 patienter med kronisk njursjukdom randomiserades till antingen ezetimib med simvastatin 10 mg/20 mg dagligen (n=4 650) eller placebo (n=4 620) (uppföljningsperiod i median 4,9 år) var incidensen av upprepade transaminasstegringar ($> 3 \times \text{ULN}$) 0,7 % för ezetimib med simvastatin och 0,6 % för placebo (se avsnitt 4.8).

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till dosen 10 mg/80 mg bör göra ytterligare ett test före titreringen, 3 månader efter titreringen till 10 mg/80 mg dosen samt därefter med jämna mellanrum (t.ex. halvårsvis) under första behandlingsåret. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som utvecklar förhöjda transaminasnivåer; hos dessa patienter ska mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om transaminasnivåerna verkar öka ytterligare, särskilt om de ökar till $3 \times \text{ULN}$ och kvarstår, bör behandlingen avbrytas. Notera att ALAT kan härstamma från muskel. Stigande ALAT tillsammans med CK kan därför tyda på myopati (se *Myopati/rabdomyolys* ovan).

Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om fatal och icke-fatal leversvikt hos patienter behandlade med statiner inklusive simvastatin, rapporterats. Om allvarlig leverskada med kliniska symtom och/eller hyperbilirubinemi eller gulsot inträffar under behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord, avbryt omedelbart behandling. Om en alternativ etiologi inte hittas, återuppta inte behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord.

Ezetimibe/Simvastatin Accord bör användas med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.

Nedsatt leverfunktion

Då effekterna av ökad exponering av ezetimib hos patienter med måttlig eller kraftigt nedsatt leverfunktion inte är kända, rekommenderas inte Ezetimibe/Simvastatin Accord till dessa patienter

(se avsnitt 5.2).

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av ezetimib givet tillsammans med simvastatin hos patienter i åldern 10 till 17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi har utvärderats i en kontrollerad klinisk studie på unga pojkar (Tannerstadium II och därefter) och på flickor minst ett år efter menarke.

I denna begränsade kontrollerade studie sågs i allmänhet inga mätbara effekter på tillväxt och sexuell mognad hos unga pojkar eller flickor, eller någon effekt på menstruationscykelns längd hos flickor. Effekten av ezetimib på tillväxt och sexuell mognad under en behandlingstid > 33 veckor har dock inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Säkerhet och effekt av ezetimib givet tillsammans med simvastatin i doser över 40 mg dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år.

Ezetimib har inte studerats hos patienter yngre än 10 år eller hos pre-menarkeala flickor (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Långtidseffekten av behandling med ezetimib hos patienter under 17 år för att sänka morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats.

Fibrater

Säkerheten och effekten för ezetimib givet tillsammans med fibrater har inte fastställts (se ovan och avsnitt 4.3 och 4.5).

Antikoagulantia

Om Ezetimibe/Simvastatin Accord ges under pågående behandling med warfarin, någon annan antikoagulant i kumaringruppen eller fluindion bör INR (International Normalised Ratio) följas noga (se avsnitt 4.5).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, inkluderande simvastatin, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (trötthet, viktmedgång och feber). Behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord bör avbrytas om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som hämmar vissa enzymer (t.ex. CYP3A4) och/eller signalvägar för transportörer (t.ex. OATP1B) kan öka koncentrationen av simvastatin och simvastatinsyra i plasma och kan leda till en ökad risk för myopati/rabdomyolys.

Läs produktinformationen för alla läkemedel som används samtidigt för att få ytterligare information kring deras potentiella interaktioner med simvastatin och/eller potentialen för påverkan på enzymer eller transportörer, samt för möjliga justeringar av dos och behandlingsregimer.

Farmakodynamiska interaktioner

Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som ensamma kan orsaka myopati

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, ökar vid samtidig administrering av simvastatin med fibrater. Dessutom föreligger en farmakokinetisk interaktion med simvastatin och gemfibrozil, vilken resulterar i förhöjda nivåer av simvastatin i plasma (se *Farmakokinetiska interaktioner* nedan och avsnitt 4.3 och 4.4). Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (se avsnitt 4.4).

Fibrater kan öka kolesterolutsöndringen i gallan vilket kan leda till kolelitiasis. I en preklinisk studie på hundar ökade ezetimib kolesterolhalten i gallblåsan (se avsnitt 5.3). Trots att betydelsen av dessa prekliniska resultat är okänd för människa, rekommenderas inte kombinationsbehandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord och fibrater (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Förskrivningsrekommendationer för interagerande läkemedel sammanfattas i tabellen nedan (ytterligare information lämnas i texten, se även avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Läkemedelsinteraktioner som innebär ökad risk för myopati/rabdomyolys

Interagerande läkemedel	Förskrivningsrekommendationer
Potenta CYP3A4-hämmare, t.ex.: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicerat tillsammans med Ezetimibe/Simvastatin Accord
Andra fibrater Fusidinsyra	Rekommenderas inte tillsammans med Ezetimibe/Simvastatin Accord
Niacin (nikotinsyra) (≥ 1 g/dag)	Rekommenderas inte tillsammans med Ezetimibe/Simvastatin Accord hos patienter av asiatiskt ursprung

Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Niacin (≥ 1 g/dygn) Elbasvir Grazoprevir	Överskrid inte 10 mg/20 mg Ezetimibe/Simvastatin Accord dagligen
Lomitapid	Hos patienter med HoFH, överskrid inte 10 mg/40 mg Ezetimibe/Simvastatin Accord
Daptomycin	Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med Ezetimibe/Simvastatin Accord hos patienter som tar daptomycin om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken (se avsnitt 4.4)
Tikagrelor	Doser som överstiger 10 mg/40 mg dagligen av Ezetimibe/Simvastatin Accord rekommenderas inte
Grapefruktjuice	Undvik grapefruktjuice under behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord
Palbociklib	samtidig administrering rekommenderas inte
Ribociklib	samtidig administrering bör undvikas

Effekter av andra läkemedel på Ezetimibe/Simvastatin Accord

Ezetimib och simvastatin

Niacin: I en studie med 15 friska vuxna resulterade samtidig behandling med ezetimib och simvastatin (10 mg/20 mg dagligen under 7 dagar) i en liten ökning av AUC-medelvärdet för niacin (22 %) och nikotinsyra (19 %) givet i form av NIASPAN depottabletter (1 000 mg under 2 dagar och 2 000 mg under 5 dagar, efter frukost med låg fetthalt). I samma studie resulterade samtidig behandling med NIASPAN i en lätt ökning av AUC-medelvärdet för ezetimib (9 %), totalezetimib (26 %), simvastatin (20 %) och simvastatinsyra (35 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Läkemedelsinteraktionsstudier med högre doser av simvastatin har inte utförts.

Ezetimib

Antacida: Samtidig administrering av antacida minskade absorptionshastigheten för ezetimib, men påverkade inte biotillgängligheten av ezetimib. Den minskade absorptionshastigheten anses inte vara kliniskt signifikant.

Kolestyramin: Samtidig administrering av kolestyramin minskade AUC-medelvärdet för totalezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med cirka 55 %. Den ytterligare sänkningen av LDL-C som beror på tillägg av Ezetimibe/Simvastatin Accord till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Ciklosporin: I en studie av åtta njurtransplanterade patienter med kreatininclearance > 50 ml/min och inställda på en fast dos ciklosporin resulterade en 10 mg engångsdos av ezetimib i en förhöjning av AUC-medelvärdet för totalezetimib med 3,4 gånger (från 2,3 till 7,9 gånger) jämfört med en kontrollgrupp bestående av friska personer (n=17) från en annan studie, som enbart fick ezetimib. I

en annan studie uppvisade en njurtransplanterad patient med kraftigt nedsatt njurfunktion som använde ciklosporin och flera andra olika läkemedel en 12 gånger högre exponering för totalezetimib jämfört med samtidiga kontroller som enbart fick ezetimib. I en cross-over studie med två behandlingsperioder fick tolv friska försökspersoner ezetimib 20 mg dagligen i 8 dagar och en enkeldos om 100 mg ciklosporin dag 7. Detta resulterade i en genomsnittlig ökning på 15 % för ciklosporins AUC (spridningen var från 10 % minskning till 51 % ökning) jämfört med då enbart en 100 mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie avseende effekt på ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplantationspatienter har inte utförts. Samtidig behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord och ciklosporin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fibrater: Samtidig administrering av fenofibrat eller gemfibrozil ökade koncentrationen av totalezetimib med cirka 1,5 respektive 1,7 gånger. Även om dessa ökningarna inte anses kliniskt signifikanta är samtidig behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord och gemfibrozil kontraindicerad och samtidig behandling med andra fibrater rekommenderas inte (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Simvastatin

Simvastatin är ett cytokrom P450 3A4-substrat. Potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmare aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare inkluderar itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat. Samtidig administrering av itraconazol resulterade i mer än en 10-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra (den aktiva β -hydroxisyrametaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra.

Kombination med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat är kontraindicerad liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol (se avsnitt 4.3). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) är oundvikligt, ska ett uppehåll i behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av Ezetimibe/Simvastatin Accord och vissa andra mindre potenta CYP3A4-hämmare: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tikagrelor: Samtidig administrering av tikagrelor med simvastatin ökade $C_{\max}$ för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och ökade $C_{\max}$ för simvastatinsyra med 64 % och AUC med 52 % med vissa individuella ökningarna som var lika med 2- eller 3-faldiga. Samtidig administrering av tikagrelor med doser av simvastatin som överstiger 40 mg dagligen kan orsaka biverkningar av simvastatin och ska vägas mot eventuell nytta. Simvastatin har ingen effekt på plasmanivåerna av tikagrelor. Samtidig användning av tikagrelor med doser av simvastatin som överstiger 40 mg rekommenderas inte.

Flukonazol: Sällsynta fall av rabdomyolys som associerats med samtidig administrering av simvastatin och flukonazol har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och Ezetimibe/Simvastatin Accord. Samtidig behandling med ciklosporin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ciklosporin har visats öka AUC för HMG-CoA-reduktashämmare; verkningsmekanismen är dock inte helt klarlagd. Ökningen i AUC för simvastatinsyra beror troligen till viss del på hämning av CYP3A4 och/eller OATP1B1.

Danazol: Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och Ezetimibe/Simvastatin Accord. Samtidig behandling med danazol är därför kontraindicerad (se

avsnitt 4.3 och 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, möjligen genom en hämning av glukuronideringen och/eller OATP1B1 (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig behandling med gemfibrozil är kontraindicerad.

Fusidinsyra: Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidigt intag av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (huruvida den är farmakodynamisk, farmakokinetisk eller både och) är fortfarande inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination. Samtidig administrering av denna kombination kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av båda läkemedlen.

Om behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra (**se även avsnitt 4.4**).

Amiodaron: Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av amiodaron med simvastatin (se avsnitt 4.4). I en klinisk studie rapporterades myopati hos 6 % av patienterna som fick simvastatin 80 mg och amiodaron. Dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord bör därför inte överstiga 10 mg/20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron.

Kalciumflödeshämmare

- **Verapamil:** Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av verapamil och simvastatin 40 mg eller 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidigt intag av simvastatin och verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra; troligtvis, till viss del, på grund av hämning av CYP3A4. Dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord bör därför inte överstiga 10 mg/20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med verapamil.
- **Diltiazem:** Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av diltiazem och simvastatin 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av diltiazem en 2,7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis på grund av hämning av CYP3A4. Dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord bör därför inte överskrida 10 mg/20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem.
- **Amlodipin:** Patienter med samtidig behandling med amlodipin och simvastatin löper en ökad risk för myopati. I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av amlodipin en 1,6-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra. Dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord bör därför inte överstiga 10 mg/20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin.

Lomitapid: Risken för myopati och rabdomyolys kan öka vid samtidig behandling med lomitapid och simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos patienter med HoFH ska därför dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord inte överstiga 10 mg/40 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med lomitapid.

Måttliga CYP3A4-hämmare: Patienter som tillsammans med Ezetimibe/Simvastatin Accord, speciellt högre doser av Ezetimibe/Simvastatin Accord, tar andra läkemedel med måttlig hämmande effekt på CYP3A4, kan ha ökad risk för myopati (se avsnitt 4.4).

Hämmare av transportproteinet OATP1B1: Simvastatinsyra är ett substrat för transportproteinet OATP1B1. Samtidig användning av läkemedel som hämmar transportproteinet OATP1B1 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av simvastatinsyra och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.3 och 4.4).

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)-hämmare: Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP, inklusive läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir, kan leda till ökade koncentrationer av simvastatin i plasma och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Grapefruktjuice: Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (mer än 1 liter dagligen) och simvastatin resulterade i en 7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra. Även intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning. Intag av grapefruktjuice under behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord bör därför undvikas.

Kolkicin: Det finns rapporter om myopati och rabdomyolys vid samtidig administrering av kolkicin och simvastatin till patienter med nedsatt njurfunktion. Noggrann klinisk övervakning rekommenderas för patienter som tar denna kombination.

Rifampicin: Eftersom rifampicin är en potent CYP3A4-inducerare kan patienter som står på långtidsbehandling med rifampicin (t.ex. vid tuberkulosbehandling) uppleva minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner minskade AUC för simvastatinsyra med 93 % då rifampicin gavs samtidigt.

Niacin: Fall av myopati/rabdomyolys har observerats med simvastatin vid samtidig administrering av lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (se avsnitt 4.4).

Daptomycin: Risken för myopati och/eller rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin och ezetimib/simvastatin) och daptomycin (se avsnitt 4.4).

Effekter av Ezetimibe/Simvastatin Accord på farmakokinetiken för andra läkemedel Ezetimib

Prekliniska studier har visat att ezetimib inte inducerar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzymerna. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ezetimib och läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 och 3A4 eller N-acetyltransferas.

Antikoagulantia: Samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gång per dag) hade ingen signifikant påverkan på biotillgängligheten för warfarin och protrombintiden i en studie på tolv friska män. Det finns dock rapporter efter marknadsintroduktionen om ökat INR (International Normalised Ratio) hos patienter som fått ezetimib tillsammans med warfarin eller fluindion. Om Ezetimibe/Simvastatin Accord ges under pågående behandling med warfarin, något annat antikoagulantium i kumaringruppen eller fluindion ska INR följas noga (se avsnitt 4.4).

Simvastatin: Simvastatin har ingen hämmande effekt på cytokrom P450 3A4. Simvastatin förväntas därför inte påverka plasmanivåer av andra substanser som metaboliseras via P450 3A4.

Orala antikoagulantia: I två kliniska studier, den ena på friska frivilliga och den andra på hyperkolesterolemiska patienter, gav simvastatin 20-40 mg/dag en lätt förstärkt effekt av kumarinantikoagulantia: protrombintiden, redovisad som INR (International Normalized Ratio), ökade från ett utgångsvärde på 1,7 till 1,8 hos de friska frivilliga och från 2,6 till 3,4 i patientstudien. Mycket sällsynta fall av förhöjt INR har rapporterats. Hos patienter som får kumarinantikoagulantia ska protrombintiden bestämmas innan behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord påbörjas och tillräckligt ofta under behandlingens första tid så att man försäkras sig om att protrombintiden inte ändras signifikant. När en stabil protrombintid har fastställts, kan protrombintiderna kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas till patienter som får kumarinantikoagulantia. Om dosen av Ezetimibe/Simvastatin Accord ändras eller behandlingen avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandling med simvastatin har inte förknippats med blödning eller med förändring av protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia.

Pediatriisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ateroskleros är en kronisk process och vanligtvis bör avbruten behandling med lipidsänkande läkemedel under graviditeten ha liten betydelse för långtidsrisken i samband med primär hyperkolesterolemi.

Ezetimib och simvastatin

Ezetimibe/Simvastatin Accord är kontraindicerat under graviditet. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande användning av Ezetimibe/Simvastatin Accord under graviditet. Reproduktionstoxicitet har setts i djurstudier med kombinationsbehandling (se avsnitt 5.3).

Simvastatin

Säkerheten av simvastatin hos gravida kvinnor har inte fastställts. Kontrollerade kliniska prövningar med simvastatin har inte utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda abnormaliteter efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en analys av ungefär 200 prospektivt följda graviditeter där exponering för simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skett under första trimestern, var dock incidensen av medfödda missbildningar jämförbar med den som ses hos normalpopulationen.

Mot denna bakgrundsincidens var detta antal graviditeter statistiskt tillräckligt för att utesluta en 2,5-faldig eller större ökning av medfödda missbildningar.

Trots att det inte finns bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig från incidensen hos normalpopulationen, kan behandling med simvastatin hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolbiosyntesen. Av dessa anledningar ska Ezetimibe/Simvastatin Accord inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Ezetimibe/Simvastatin Accord ska avbrytas under graviditeten eller tills graviditet kunnat uteslutas (se avsnitt 4.3).

Ezetimib

Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande användning av ezetimib under graviditet.

Amning

Ezetimibe/Simvastatin Accord är kontraindicerat under amning. Studier på råttor har visat att ezetimib utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om de aktiva komponenterna i Ezetimibe/Simvastatin Accord utsöndras i bröstmjolk hos människa (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Ezetimib

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekterna av ezetimib på human fertilitet. Ezetimib hade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråtta (se avsnitt 5.3).

Simvastatin

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekterna av simvastatin på human fertilitet. Simvastatin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. När fordon framförs eller maskiner används bör det dock tas i beaktande att yrsel har rapporterats.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har ezetimib/simvastatin (eller samtidig administrering av ezetimib och simvastatin motsvarande ezetimib/simvastatin) utvärderats avseende säkerhet hos cirka 12 000 patienter.

Följande biverkningar observerades i kliniska studier av ezetimib/simvastatin hos patienter behandlade med ezetimib/simvastatin (n=2 404) och med en högre incidens än för placebo (n=1 340), eller hos patienter behandlade med ezetimib/simvastatin (n=9 595) och med en högre incidens än för statiner som administrerats ensamt (n=8 883). Biverkningar observerades även i kliniska studier av ezetimib eller simvastatin och/eller i rapporter efter godkännandet för försäljning med ezetimib/simvastatin eller ezetimib eller simvastatin. Dessa biverkningar presenteras i tabell 1 efter organsystem och frekvens.

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) inklusive enskilda rapporter och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1
Biverkningar

Organsystem Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	trombocytopeni, anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	anafylaxi
Ingen känd frekvens	överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	nedsatt aptit
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	sömnstörningar, insomni
Ingen känd frekvens	depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, parestesi
Ingen känd frekvens	perifer neuropati, försämrat minne, myasthenia gravis
Ögon	
Sällsynta	dimsyn, nedsatt syn
Ingen känd frekvens	Okulär myasteni
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	vallningar, hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens	hosta, dyspné, interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	buksmärta, bukbesvär, smärta i övre delen av buken, dyspepsi, gasbildning, illamående, kräkningar, uppsvälld buk, diarré, muntorrhet, gastroesofageal refluxsjukdom
Ingen känd frekvens	förstoppning, pankreatit, gastrit

Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	hepatit/gulsot, dödlig och icke-fatal leversvikt, kolelitiasis, kolecystit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	klåda, hudutslag, urtikaria
Mycket sällsynta	läkemedelsrelaterade likenoida hudutslag
Ingen känd frekvens	håravfall, erythema multiforme, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Myalgi
Mindre vanliga	artralgi, muskelryckningar, muskelsvaghet, muskuloskeletala besvär, nacksmärta, extremitetssmärta, ryggsmärta, muskuloskeletal smärta
Mycket sällsynta	Muskelruptur
Ingen känd frekvens	muskelkramper, myopati* (inklusive myosit), rabdomyolys med eller utan akut njursvikt (se avsnitt 4.4); tendinopati, ibland komplicerad med ruptur; immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)**
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta	gynekomasti
Ingen känd frekvens	erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	asteni, bröstsmärta, trötthet, sjukdomskänsla, perifert ödem
Ingen känd frekvens	smärta
Undersökningar	
Vanliga	förhöjt ALAT och/eller ASAT, förhöjt CK i blodet
Mindre vanliga	förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt urinsyra i blodet, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt INR (internationellt normaliserat ratio), proteinuri, viktnedgång
Ingen känd frekvens	förhöjt alkaliskt fosfat, avvikande leverfunktionstest

* I en klinisk studie var myopati vanlig hos patienter behandlade med simvastatin 80 mg/dag jämfört med patienter behandlade med 20 mg/dag (1,0 % mot 0,02 %) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

** Det finns mycket sällsynta rapporter om immunmedierad nekrotiserande myopati (INMN), en autoimmun myopati, under eller efter behandling med vissa statiner. INMN kännetecknas kliniskt av ihållande proximal muskelsvaghet och förhöjt serumkreatinkinase, som kvarstår trots utsättning av statinbehandling; muskelbiopsi som visar nekrotiserade myopati utan signifikant inflammation; förbättring med immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

I en studie på ungdomar (i åldern 10 till 17 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n=248) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) hos 3 % (4 patienter) i gruppen med ezetimib/simvastatin jämfört med 2 % (2 patienter) i gruppen med simvastatin i monoterapi. För förhöjda värden av CPK ≥ 10 gånger ULN var motsvarande siffror 2 % (2 patienter) respektive 0 %. Inga fall av myopati rapporterades.

Denna studie var inte anpassad för jämförelse av sällsynta biverkningar.

Patienter med kranskärslsjukdom som har AKS i sjukdomshistorien

I IMPROVE-IT-studien (se avsnitt 5.1), som omfattade 18 144 patienter som behandlades med antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n=9 067; varav 6 % var upptitrerade till

ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) eller simvastatin 40 mg (n=9 077; varav 27 % var upptitrerade till simvastatin 80 mg), var säkerhetsprofilen likartad under en uppföljningsperiod i median på 6,0 år. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 10,6 % hos patienter behandlade med ezetimib/simvastatin och 10,1 % hos patienter som fick simvastatin. Incidensen av myopati var 0,2 % för ezetimib/simvastatin och 0,1 % för simvastatin, där myopati definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum-CK $\geq 10 \times$ ULN eller två på varandra följande observationer av CK ≥ 5 och $< 10 \times$ ULN. Incidensen av rabdomyolys var 0,1 % för ezetimib/simvastatin och 0,2 % för simvastatin, där rabdomyolys definierades som oförklarlig muskelsvaghet eller -smärta med ett serum-CK $\geq 10 \times$ ULN med tecken på njurskada, ≥ 5 gånger ULN och < 10 gånger ULN vid två på varandra följande tillfällen med tecken på njurskada eller CK $\geq 10\,000$ IU/l utan några tecken på njurskada. Incidensen av upprepade transaminasstegringar ($\geq 3 \times$ ULN) var 2,5 % för ezetimib/simvastatin och 2,3 % för simvastatin. (Se avsnitt 4.4). Biverkningar relaterade till gallblåsan rapporterades hos 3,1 % jämfört med 3,5 % hos patienterna som fått ezetimib/simvastatin respektive simvastatin. Förekomsten av sjukhusinläggning på grund av kolecystektomi var 1,5 % i båda behandlingsgrupperna. Cancer (definieras som alla nya maligniteter) diagnostiserades under studien hos 9,4 % respektive 9,5 %.

Patienter med kronisk njursjukdom

I Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (se avsnitt 5.1) med över 9 000 patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg dagligen (n=4 650) eller placebo (n=4 620) var säkerhetsprofilerna jämförbara under en uppföljningsperiod i median på 4,9 år. I den här studien registrerades endast allvarliga biverkningar samt avbrytande av studien på grund av biverkningar. Frekvensen avseende avbrytande av studien var jämförbar (10,4 % hos patienter behandlade med ezetimib/simvastatin, 9,8 % hos patienter som fick placebo). Incidensen av myopati/rabdomyolys var 0,2 % hos patienter behandlade med ezetimib/simvastatin och 0,1 % hos patienter som fick placebo. Upprepade transaminasstegringar ($> 3 \times$ ULN) förekom hos 0,7 % av patienterna behandlade med ezetimib/simvastatin jämfört med 0,6 % av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4). I den här studien var det ingen statistisk signifikant ökning av incidensen för pre-specificerade biverkningar, inklusive cancer (9,4 % för ezetimib/simvastatin, 9,5 % för placebo), hepatit, kolecystektomi, gallstenskomplikationer eller pankreatit.

Laboratorievärden

I studier med kombinationsbehandling var förekomsten av kliniskt relevanta förhöjningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN upprepade gånger) 1,7 % för patienter som behandlades med ezetimib/simvastatin. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymtomatiska och utan tecken på kolestas. De återgick till utgångsvärdet efter avbruten eller fortsatt behandling (se avsnitt 4.4).

Kliniskt betydelsefulla förhöjningar av CK ($\geq 10 \times$ ULN) sågs hos 0,2 % av patienterna som behandlades med ezetimib/simvastatin.

Erfarenheter efter marknadsintroduktionen

Ett överkänslighetssyndrom bestående av några av följande symtom har rapporterats i sällsynta fall: angioödem, lupusliknande sjukdomsbild, reumatisk polymyalgi, dermatomyosit, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, SR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rodnad, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

Förhöjda värden av HbA1c och fasteserumglukos har rapporterats med statiner, inklusive simvastatin.

Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om kognitiv försämring (t.ex. minnesförlust, glömska, amnesi, försämrat minne, förvirring) i samband med statinanvändning, inklusive simvastatin, rapporterats. Dessa fall är vanligtvis icke allvarliga och reversibla vid avbrytande av statinbehandling, med olika tid för symtomdebut (1 dag till år) och försvinnande av symtom

(3 veckor i median).

Följande biverkningar har dessutom rapporterats för vissa statiner:

- Sömnstörningar inklusive mardrömmar
- Nedsatt sexuell förmåga
- Diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fastglukos $\geq 5,6$ mmol/l; BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension i anamnesen).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Ezetimibe/Simvastatin Accord

I händelse av överdosering bör symtomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

Kombinationsbehandling med ezetimib (1 000 mg/kg) och simvastatin (1 000 mg/kg) peroralt tolererades väl i akuttoxicitetsstudier på möss och råttor. Inga kliniska tecken på toxicitet sågs hos dessa djur. Peroralt LD50 för båda djurarterna har uppskattats till ≥ 1 000 mg/kg för både ezetimib och simvastatin.

Ezetimib

I kliniska studier tolererades administrering av 50 mg ezetimib/dag till 15 friska personer i upp till 14 dagar, eller 40 mg/dag till 18 patienter med primär hyperkolesterolemi i upp till 56 dagar i allmänhet väl. Ett fåtal fall av överdosering med ezetimib har rapporterats; de flesta gav inte upphov till oönskade effekter. De rapporterade oönskade effekterna var inte allvarliga. Hos djur observerades ingen toxicitet efter enstaka orala doser om 5 000 mg/kg av ezetimib till råttor och möss samt 3 000 mg/kg till hundar.

Simvastatin

Hittills har ett fåtal fall av överdosering rapporterats; den maximala dosen som tagits är 3,6 g. Alla patienterna tillfrisknade utan men.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare i kombination med andra lipidmodifierande medel. ATC-kod: C10BA02

Ezetimibe/Simvastatin Accord (ezetimib/simvastatin) är ett lipidsänkande preparat som selektivt hämmar tarmens absorption av kolesterol och närbesläktade växtsteroler samt hämmar den endogena syntesen av kolesterol.

Verkningsmekanism

Ezetimibe/Simvastatin Accord

Kolesterolet i plasma härrör från tarmabsorption och från endogen syntes. Ezetimibe/Simvastatin Accord innehåller ezetimib och simvastatin, två lipidsänkande substanser med kompletterande verkningsmekanism. Ezetimibe/Simvastatin Accord sänker förhöjda nivåer av totalkolesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglycerider (TG) och non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) samt ökar nivån av high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) genom en dubbel hämning av kolesterolabsorption och syntes.

Ezetimib

Ezetimib hämmar tarmens absorption av kolesterol. Ezetimib är oralt aktivt och har en verkningsmekanism som skiljer sig från andra klasser av kolesterolsänkande preparat (t.ex. statiner, gallsyrabindare [resiner], fibrater och växtstannoler). Det molekylära målet för ezetimib är steroltransportören Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) som svarar för upptaget av kolesterol och fytosteroler i tarmen.

Ezetimib verkar i tarmslemhinnans tarmludd där det hämmar absorption av kolesterol, vilket minskar mängden tarmkolesterol som transporteras till levern; statiner minskar kolesterolsyntesen i levern och tillsammans ger dessa olika verkningsmekanismer en kompletterande kolesterolsänkning. I en 2-veckors klinisk studie på 18 patienter med hyperkolesterolemi hämmade ezetimib absorptionen av intestinalt kolesterol med 54 % jämfört med placebo.

En serie prekliniska studier utfördes för att bestämma selektiviteten hos ezetimib vid hämning av kolesterolabsorptionen. Ezetimib hämmade absorptionen av [¹⁴C]-kolesterol utan effekt på absorptionen av triglycerider, fettsyror, gallsyror, progesteron, etinylestradiol eller de fettlösliga vitaminerna A och D.

Simvastatin

Efter peroralt intag av simvastatin, som är en inaktiv lakton, sker hydrolys i levern till den motsvarande aktiva β -hydroxisyraformen som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3-hydroxi-3-metylglutaryl-CoA-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonat, ett tidigt och hastighetsbestämmande steg tidigt i biosyntesen av kolesterol.

Simvastatin har visats minska både normala och förhöjda LDL-C-koncentrationer. LDL bildas från very-low-density protein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affiniteten till LDL-receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin kan involvera både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, med minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-C måttligt, samt minskar plasma-TG. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total-C till HDL-C samt LDL-C till HDL-C.

Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade kliniska studier sänkte ezetimib/simvastatin signifikant nivåerna av total-C, LDL-C, Apo B, TG och non-HDL-C samt ökade nivåerna av HDL-C hos patienter med hyperkolesterolemi.

Prevention av kardiovaskulära händelser

Ezetimib/simvastatin har visat sig minska antalet allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärllssjukdom som har AKS i sjukdomshistorien.

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie med 18 144 patienter som inkluderades inom 10 dagar efter sjukhusinläggning för akut koronarsyndrom (AKS, antingen akut hjärtinfarkt eller instabil angina). Patienter med ett LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) vid tidpunkten för uppkomst av AKS utan lipidsänkandebehandling, eller ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) med lipidsänkande behandling ingick i studien. Alla patienter randomiserades i ett 1:1-förhållande till att få antingen ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n=9 067) eller simvastatin 40 mg (n=9 077) och

medianvärdet på uppföljningsperioden var 6,0 år.

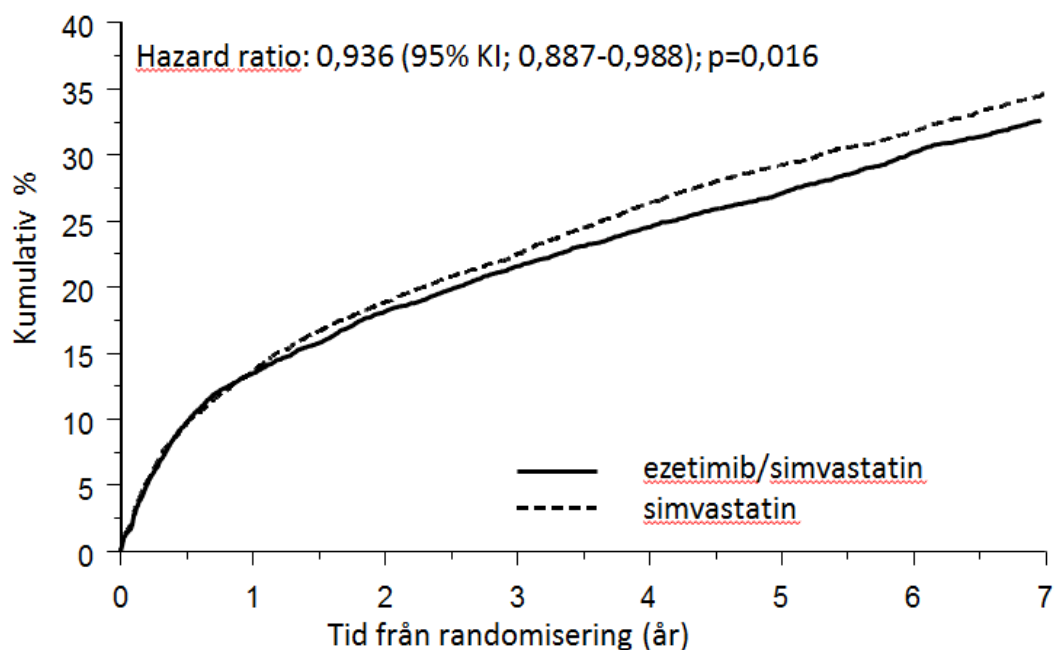
Patienterna hade en medelålder på 63,6 år; 76 % var män, 84 % var kaukasier och 27 % var diabetiker. Det genomsnittliga LDL-C-värdet vid tidpunkten för händelsen som kvalificerade patienterna för studien var 80 mg/dl (2,1 mmol/l) för de med lipidsänkande behandling (n=6 390) och 101 mg/dl (2,6 mmol/l) för de utan lipidsänkande behandling (n=11 594). Före sjukhusinläggning för det akuta koronara syndrom som kvalificerade patienter för studien, stod 34 % av patienterna på statinbehandling. Efter ett år var det genomsnittliga LDL-C-värdet för patienter som fortsatte på behandlingen 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) för ezetimib/simvastatingruppen och 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) för simvastatinmonoterapigruppen. Data på lipidvärden var relativt fullständiga för de patienter som stod kvar på studieläkemedlet.

Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av kardiovaskulär död, allvarliga kranskärleshändelser (definierade som icke-fatal hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina som krävde sjukhusinläggning eller koronar revaskularisering minst 30 dagar efter randomisering) och icke-fatal stroke. Studien visade positiv effekt av behandling med ezetimib/simvastatin på det primära effektmåttet sammansatt av kardiovaskulär död, allvarliga kranskärleshändelser och icke-fatal stroke jämfört med behandling med enbart simvastatin (relativ riskreduktion 6,4 %, p=0,016). Det primära effektmåttet inträffade hos 2 572 av 9 067 patienter (7 års Kaplan-Meier [KM]-värde 32,72 %) i ezetimib/simvastatin-gruppen och 2 742 av 9 077 patienter (7 års KM-värde 34,67 %) i gruppen med enbart simvastatin. (Se figur 1 och tabell 2.) Totalmortaliteten var oförändrad i denna högriskgrupp (se tabell 2).

Generellt sågs en önskvärd effekt på fall av stroke. Det var dock en liten icke-signifikant ökning av hemorragisk stroke i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med gruppen med enbart simvastatin (se tabell 2). Risken för hemorragisk stroke med ezetimib i kombination med mer potenta statiner i långtidsstudier avseende effekt har inte utvärderats.

Behandlingseffekten av ezetimib/simvastatin för många av subgrupperna var generellt i linje med de övergripande resultaten. Det gällde subgrupper baserade på kön, ålder, etnicitet, sjukdomshistoria med avseende på diabetes mellitus, utgångsvärde för lipidnivåer, tidigare statinbehandling, tidigare stroke och högt blodtryck.

Figur 1: Effekt av ezetimib/simvastatin på det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död, allvarlig kranskärleshändelse eller icke-fatal stroke



Patienter i riskzonen

ezetimib/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

Tabell 2

Allvarliga kardiovaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i IMPROVE-IT

Resultat	Ezetimib/ simvastatin 10/40 mg^a (N=9 067)		Simvastatin 40 mg^b (N=9 077)		Riskkvot (95 % KI)	p-värde
	N	K-M % ^c	N	K-M % ^c		
Primärt sammansatt effektmått						
(kardiovaskulär död, allvarliga kranskärleshändelser och icke-fatal stroke)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundärt sammansatt effektmått						
Död i kranskärslssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, brådskande koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Allvarliga kranskärleshändelser, icke-fatal stroke, död (alla orsaker)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, instabil angina som krävde sjukhusinläggning, någon	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Komponenter i primärt sammansatt effektmått och valda effektmått (första förekomst av specificerad händelse vid vilken tidpunkt som helst)						
Kardiovaskulär död	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Allvarlig kranskärleshändelse:						

Icke-fatal hjärtinfarkt	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Instabil angina som krävde sjukhusinläggning	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronar revaskularisering efter 30 dagar	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Icke-fatal stroke	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Alla hjärtinfarkter (fatal och icke-fatal)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
All stroke (fatal och icke-fatal)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Icke-hemorragisk stroke ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemorragisk stroke	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Död oberoende av orsak	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a 6 % var upptitrerade till ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg.

^b 27 % var upptitrerade till simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meier estimat vid 7 år.

^d inkluderar ischemisk stroke eller stroke av obestämd typ.

Primär hyperkolesterolemi

I en dubbelblind, placebokontrollerad, 8-veckors studie randomiserades 240 patienter med pågående simvastatinbehandling för hyperkolesterolemi som inte nått NCEP:s (National Cholesterol Education Program) LDL-C-mål (2,6 till 4,1 mmol/l [100 till 160 mg/dl] beroende på sjukdomsbakgrund), till antingen ezetimib 10 mg eller placebo i tillägg till den pågående simvastatinbehandlingen. Bland simvastatinbehandlade patienter som inte nått LDL-C-målet vid studiens start (~80 %) nådde signifikant fler patienter som randomiserats till kombinationsbehandling med ezetimib och simvastatin målet för LDL-C vid studiens slut, jämfört med patienter som randomiserats till kombination med placebo, 76 % respektive 21,5 %.

Motsvarande nivåsenkningar av LDL-C var också signifikant skilda (27 % respektive 3 % för kombinationsbehandling med ezetimib och simvastatin mot kombination med placebo). Dessutom sänkte ezetimib i kombination med simvastatin signifikant nivåerna av Total-C, Apo B och TG jämfört med placebo och simvastatin.

I en multicenter, dubbelblind, 24-veckors studie randomiserades 214 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlades med tiazolidindioner (rosiglitazon eller pioglitazon) under minst 3 månader och med simvastatin 20 mg under minst 6 veckor med ett medel-LDL-C på 2,4 mmol/l (93 mg/dl) till antingen simvastatin 40 mg eller kombinationsbehandling med de aktiva substanserna ezetimib/simvastatin motsvarande 10 mg/20 mg-tabletten. Behandling med ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg var signifikant mer effektiv än en dubbling av simvastatindosen till 40 mg för att ytterligare sänka nivåerna av LDL-C (-21 % respektive 0 %), Total-C (-14 % respektive -1 %),

Apo B (-14 % respektive -2 %), och non-HDL-C (-20 % respektive -2 %) utöver de sänkningar som observerats vid behandling med simvastatin 20 mg. Resultaten för HDL-C och TG skilde sig inte signifikant mellan de två behandlingsgrupperna. Val av tiazolidindionbehandling påverkade inte resultatet.

Effekten av de olika styrkorna av ezetimib/simvastatin (10 mg/10 mg till 10 mg/80 mg/dag) visades i en multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckors studie som inkluderade alla tillgängliga doser av ezetimib/simvastatin och alla relevanta doser av simvastatin. När patienter som fick alla doser av ezetimib/simvastatin jämfördes med patienter som fick alla doser av simvastatin sänkte ezetimib/simvastatin signifikant total-C, LDL-C and TG (se tabell 3) samt Apo-B (-42 % respektive -29 %), non-HDL-C (-49 % respektive -34 %) och C-reaktivt protein (-33 % respektive -9 %). Effekterna av ezetimib/simvastatin på HDL-C var liknande de effekter som sågs med simvastatin. Ytterligare analys visade att ezetimib/simvastatin signifikant höjde HDL-C jämfört med placebo.

Tabell 3

Svar på ezetimib/simvastatin hos patienter med primär hyperkolesterolemi (Medel^a % ändring från obehandlat utgångsvärde^b)

Behandling					
(Daglig dos)	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG^a
Poolade data (alla ezetimib/simvastatindoser) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Poolade data (alla simvastatindoser) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetimib/simvastatin per dos					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatin per dos					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-25

^a För triglycerider, median % ändring från utgångsvärde

^b Utgångsvärde – utan något lipidsänkande läkemedel

^c Poolade ezetimib/simvastatindoser (10 mg/10 mg till 10 mg/80 mg) sänkte signifikant total-C, LDL-C, och TG jämfört mot simvastatin och ökade signifikant HDL-C jämfört mot placebo.

I en studie som utfördes på ett liknande sätt var resultaten i stort sett i enlighet med den tidigare studien. I en poolad analys av dessa två studier var lipidsvaret för ezetimib/simvastatin likartat hos patienter med TG-nivåer högre än eller lägre än 200 mg/dl.

I en dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie (ENHANCE) randomiserades 720 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi till behandling med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg (n=357) eller simvastatin 80 mg (n=363) under 2 år. Det primära målet med studien var att undersöka effekten av kombinationsbehandlingen ezetimib/simvastatin på intima-mediatjockleken (IMT) i halspulsådern jämfört med simvastatin i monoterapi. Effekten av denna surrogatmarkör på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är fortfarande inte visad. Det primära effektmåttet, förändring i genomsnittlig IMT av alla sex segmenten i halspulsådern, skilde sig inte signifikant (p=0,29) mellan de två behandlingsgrupperna mätt med B-mode-ultraljud. Med ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg i monoterapi ökade intima-

media tjockleken med 0,0111 mm respektive 0,0058 mm under studiens varaktighet på 2 år (genomsnittligt ursprungsvärde av halspulsåderns IMT var 0,68 mm respektive 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg sänkte LDL-C, total-C, Apo B och TG signifikant mer än simvastatin 80 mg. Den procentuella ökningen av HDL-C var lika för de två behandlingsgrupperna. De biverkningar som rapporterades för ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 80 mg överensstämde med dess kända säkerhetsprofil.

Ezetimibe/Simvastatin Accord innehåller simvastatin. I två stora placebokontrollerade kliniska studier, Scandinavian Simvastatin Survival Studie (4S-studien, 20-40 mg; n=4 444) och Heart Protection Study (HPS, 40 mg; n=20 536) undersöktes behandlingseffekterna av simvastatin hos patienter med hög risk för kranskärlshändelser på grund av befintlig kranskärlssjukdom, diabetes, perifer kärlsjukdom, tidigare stroke eller annan cerebrovaskulär sjukdom. Det bevisades att simvastatin minskade: totalmortalitetsrisken genom att minska dödligheten i kranskärlssjukdom; risken för icke-fatal hjärtinfarkt och stroke; samt behovet av koronara och icke-koronara revaskulariseringsingrepp.

I Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) utvärderades behandlingseffekten av simvastatin 80 mg jämfört med 20 mg (uppföljningsperiod i median 6,7 år) på allvarliga vaskulära händelser (definierat som fatal kranskärlssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, koronara revaskulariseringsingrepp, icke-fatal eller fatal stroke samt perifera revaskulariseringsingrepp) på 12 064 patienter med hjärtinfarkt i anamnesen. Det var ingen signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga vaskulära händelser mellan de 2 grupperna; simvastatin 20 mg (n=1 553; 25,7 %) jämfört med simvastatin 80 mg (n=1 477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % KI: 0,88; 1,01. Den absoluta skillnaden i LDL-C mellan de två grupperna var genomgående under studien $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Biverkningsprofilen var likvärdig i de två behandlingsgrupperna förutom att incidensen av myopati var cirka 1,0 % hos patienter med simvastatin 80 mg jämfört med 0,02 % hos patienter med simvastatin 20 mg. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 %.

Barn

I en multicenter, dubbelblind, kontrollerad studie randomiserades 142 pojkar (Tannerstadium II och därefter) och 106 post-menarkeala flickor i åldern 10 till 17 år (med en genomsnittsålder på 14,2 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) och med ett utgångsvärde på LDL-C mellan 4,1 och 10,4 mmol/l. De fick antingen ezetimib 10 mg givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) eller simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) i monoterapi under 6 veckor, därefter ezetimib givet tillsammans med 40 mg simvastatin, eller 40 mg simvastatin i monoterapi under efterföljande 27 veckor. Därefter gavs öppen behandling med ezetimib givet tillsammans med simvastatin (10 mg, 20 mg eller 40 mg) under efterföljande 20 veckor.

Vecka 6 sänkte ezetimib givet tillsammans med simvastatin (samtliga doser) signifikant total-C (38 % jämfört med 26 %), LDL-C (49 % jämfört med 34 %), Apo B (39 % jämfört med 27 %) och non-HDL-C (47 % jämfört med 33 %) jämfört med simvastatin (samtliga doser) i monoterapi. Resultaten för de två behandlingsgrupperna var jämförbara för TG och HDL-C (-17 % jämfört med -12 % respektive +7 % jämfört med +6 %). Vecka 33 var resultaten överensstämmande med de för vecka 6, och signifikant fler patienter som fick ezetimib och 40 mg simvastatin (62 %) nådde NCEP:s LDL-C-mål ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) jämfört med de som fick 40 mg simvastatin (25 %). Vecka 53, vid slutet av den öppna förlängningen av studien, bibehölls effekterna på lipidparametrarna.

Säkerhet och effekt av ezetimib givet tillsammans med simvastatin i doser över 40 mg dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år. Långtidseffekten av behandling med ezetimib hos patienter under 17 år för att sänka morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ezetimib/simvastatin för alla grupper i den pediatrika populationen för hyperkolesterolemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

En dubbelblind randomiserad 12-veckors studie utfördes hos patienter med en klinisk och/eller genotypisk diagnos av HoFH. Data analyserades hos en subgrupp av patienterna (n=14) som behandlades med simvastatin 40 mg vid utgångsvärdet. En ökning av simvastatindosen från 40 till 80 mg (n=5) resulterade i 13 % sänkning av LDL-C-nivån från utgångsvärdet vid behandling med simvastatin 40 mg. Kombinationsbehandling med ezetimib och simvastatin motsvarande ezetimib/simvastatin (10 mg/40 mg och 10 mg/80 mg, poolade data, n=9) resulterade i 23 % sänkning av LDL-C-nivån från utgångsvärdet vid behandling med simvastatin 40 mg. Kombinationsbehandling med ezetimib och simvastatin motsvarande ezetimib/simvastatin (10 mg/80 mg, n=5) resulterade i 29 % sänkning av LDL-C-nivån från utgångsvärdet vid behandling med simvastatin 40 mg.

Prevention av allvarliga vaskulära händelser vid kronisk njursjukdom

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) var en multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie genomförd hos 9 438 patienter med kronisk njursjukdom, av vilka en tredjedel stod på dialys vid studiestart. Totalt allokerades 4 650 patienter till ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg och 4 620 till placebo och följdes i median i 4,9 år. Patienterna hade en medelålder på 62 år, och 63 % var män, 72 % kaukasiska, 23 % diabetiker och för de patienter som inte stod på dialys var den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten i genomsnitt 26,5 ml/min/1,73 m². Det fanns inget lipidinklusionskriterium. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 108 mg/dl (2,8 mmol/l). Efter ett år minskade LDL-C 26 % med enbart simvastatin 20 mg i förhållande till placebo och 38 % med ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg, inklusive patienter som inte längre tar något studieläkemedel.

Den protokollspecificerade primära jämförelsen i SHARP var en intention-to-treat-analys av allvarliga vaskulära händelser (definierat som icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd, stroke eller något revaskulariseringsingrepp) endast hos de patienter som initialt randomiserades till ezetimib/simvastatin (n=4 193) eller placebogrupperna (n=4 191). Sekundära analyser inkluderade samma sammansättning som analyserades för hela kohorten randomiserade (vid studiestart eller vid år 1) till ezetimib/simvastatin (n=4 650) eller placebo (n=4 620) likväl som komponenterna för denna sammansättning.

Den primära effektmåttanalysen visade att ezetimib/simvastatin signifikant minskade risken för allvarliga vaskulära händelser (749 patienter med händelser i placebogruppen jämfört med 639 i ezetimib/simvastatingruppen) med en relativ riskminskning på 16 % (p=0,001).

Denna studiedesign tillät emellertid inte för ett separat bidrag avseende effekt från monokomponenten ezetimib att signifikant minska risken för allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk njursjukdom. De individuella komponenterna av allvarliga kardiovaskulära händelser hos alla randomiserade patienter presenteras i tabell 4. Ezetimib/simvastatin minskade signifikant risken för stroke och revaskulariseringar, samt med icke-signifikanta numeriska skillnader som gynnar ezetimib/simvastatin avseende icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtdöd.

Tabell 4

Allvarliga vaskulära händelser per behandlingsgrupp hos alla randomiserade patienter i SHARP^a

Resultat	Ezetimib/simvastatin 10/20 (N=4 650)	Placebo (N=4 620)	Risk Ratio (95% KI)	P- värde
Allvarliga vaskulära händelser	701 (15, 1%)	814	0,85 (0,77-	0,001

		(17,6 %)	0,94	
Icke-fatal hjärtinfarkt	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Hjärtddöd	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Stroke	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Icke-hemorragisk stroke	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,11
Hemorragisk stroke	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Revaskularisering	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Allvarlig aterosklerotisk händelse ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Intention-to-treat-analys av alla SHARP-patienter randomiserade till ezetimib/simvastatin eller placebo antingen vid studiestart eller vid år 1

^b Allvarlig aterosklerotisk händelse definierad som sammansättning av icke-fatal hjärtinfarkt, hjärtddöd, icke-hemorragisk stroke, revaskularisering

Den absoluta minskningen av LDL-kolesterol som uppnåddes med ezetimib/simvastatin var lägre bland patienter med ett lägre utgångsvärde av LDL-C (< 2,5 mmol/l), och patienter på dialys vid studiestart än de andra patienterna, och motsvarande riskminskning i dessa två grupper minskade.

Aortastenosis

The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis study (SEAS) var en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som i median pågick 4,4 år och som genomfördes på 1 873 patienter med asymtomatisk aortastenosis (AS), dokumenterad med Doppler-uppmätt maximal aortaflödes hastighet inom intervallet 2,5 till 4,0 m/s. Endast patienter som inte ansågs vara i behov av behandling med statiner i syfte att minska risken för hjärt-kärlsjukdom inkluderades. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till placebo eller kombinationen ezetimib 10 mg och simvastatin 40 mg, en gång dagligen.

Det primära effektmåttet utgjordes av följande händelser sammantagna: allvarliga kardiovaskulära händelser definierat som kardiovaskulär död, kirurgiska ingrepp för byte av aortaklaffar, hjärtsvikt som en följd av progression av aortastenosis, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar by-passkirurgi (CABG), perkutan koronar intervention (PCI), sjukhusvistelse för instabil angina samt icke-hemorragisk stroke. Studiens sekundära effektmått utgjordes huvudsakligen av en sammanvägning av händelser som ingick i det primära effektmåttets olika delar.

Jämfört med placebo minskade inte ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg signifikant risken för allvarliga kardiovaskulära händelser. Det primära effektmåttet inträffade hos 333 patienter (35,3 %) i ezetimib/simvastatingruppen och hos 355 patienter (38,2 %) i placebogruppen (riskkvoten i ezetimib/simvastatingruppen var 0,96, 95 % konfidensintervall 0,83 till 1,12; p=0,59). Byte av aortaklaffen utfördes på 267 patienter (28,3 %) i ezetimib/simvastatingruppen och på 278 patienter (29,9 %) i placebogruppen (riskkvot 1,00, 95 % KI 0,84 till 1,18, p=0,97). Färre patienter hade ischemiska kardiovaskulära händelser i ezetimib/simvastatingruppen (n=148) än i placebogruppen (n=187) (riskkvot 0,78, 95 % KI 0,63 till 0,97, p=0,02), främst på grund av ett mindre antal patienter som genomgick koronar bypass-kirurgi.

Cancer förekom i högre frekvens i ezetimib/simvastatingruppen (105 jämfört med 70, p=0,01). Den kliniska betydelsen av denna observation är oklar då totala antalet patienter i den större SHARP-studien med någon incident cancer (438 i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med 439 i placebogruppen) inte skilde sig. I IMPROVE-IT-studien såg man heller ingen signifikant skillnad av

det totala antalet patienter med någon ny malignitet (853 i ezetimib/simvastatingruppen jämfört med 863 i simvastatingruppen) och fynden från SEAS-studien konfirmeras således inte genom SHARP eller IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Ingen signifikant farmakokinetisk interaktion sågs när ezetimib gavs tillsammans med simvastatin.

Absorption

Ezetimibe/Simvastatin Accord

Ezetimibe/Simvastatin Accord är bioekvivalent med ezetimib och simvastatin givet tillsammans.

Ezetimib

Ezetimib absorberas snabbt efter oralt intag och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås i medeltal inom 1 till 2 timmar för ezetimibglukuronid och 4 till 12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten av ezetimib kan inte fastställas eftersom substansen är praktiskt taget olöslig i vattenbaserade medier lämpliga för injicering.

Samtidigt intag av föda (måltider med hög eller ingen fetthalt) påverkade inte den orala biotillgängligheten av ezetimib när läkemedlet gavs som ezetimib 10 mg tabletter.

Simvastatin

Tillgängligheten av den aktiva β -hydroxysyran i systemcirkulationen efter en peroral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen, i enlighet med uttalad förstapassageextraktion i levern. Simvastatins huvudsakliga metaboliter i human plasma är β -hydroxysyran samt ytterligare fyra aktiva metaboliter.

Jämfört med fastande tillstånd påverkades inte profilen för plasmanivåerna av aktiva och totala hämmare när simvastatin administrerades strax innan en testmåltid.

Distribution

Ezetimib

Ezetimib och ezetimibglukuronid binds till 99,7 % respektive 88 till 92 % till humana plasmaproteiner.

Simvastatin

Både simvastatin och β -hydroxysyran binds till humana plasmaproteiner (95 %).

Farmakokinetiken vid enstaka samt upprepade doser av simvastatin har visat att det inte sker någon ackumulering vid upprepad dosering. I samtliga av de ovan beskrivna farmakokinetiska studierna uppstod den maximala plasmakoncentrationen av hämmare 1,3 till 2,4 timmar efter dosering.

Metabolism

Ezetimib

Ezetimib metaboliseras huvudsakligen i tunntarmen och levern via glukuronidering (fas II-reaktion) och utsöndras sedan via gallan. En mycket låg grad av metabolism via oxidering (fas I-reaktion) har setts hos alla undersökta arter. Ezetimib återfinns huvudsakligen i oförändrad och glukuroniderad form i plasma, vilka utgör cirka 10 till 20 % respektive 80 till 90 % av den totala läkemedelsmängden i plasma. Både ezetimib och ezetimibglukuronid elimineras långsamt från plasma med tecken på signifikant enterohepatiskt återupptag. Halveringstiden för ezetimib och ezetimibglukuronid är ca 22 timmar.

Simvastatin

Simvastatin är en inaktiv lakton som hydrolyseras *in vivo* till motsvarande β -hydroxysyra, en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern; hastigheten av hydrolys i humanplasma är mycket låg.

Hos människa absorberas simvastatin väl och undergår uttalad förstapassageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av det hepatiska blodflödet. Levern är det huvudsakliga målorganet för effekt, med påföljande utsöndring av substans och metaboliter i gallan. Därför är den systemiska tillgängligheten av aktiv substans låg.

Efter en intravenös injektion av β -hydroxysyrametaboliten är dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar.

Eliminering

Ezetimib

Efter peroral administrering av ^{14}C -ezetimib (20 mg) till försökspersoner svarade totalezetimib för cirka 93 % av den totala radioaktiviteten i plasma. Cirka 78 % respektive 11 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i avföring respektive urin, under en uppsamlingsperiod på 10 dagar. Efter 48 timmar fanns ingen mätbar nivå av radioaktivitet i plasma.

Simvastatin

Simvastatinsyra tas upp aktivt i hepatocyterna av transportören OATP1B1. Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören BCRP.

Efter en peroral dos av radioaktivt simvastatin till människa utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i faeces utgörs av absorberat läkemedel och metaboliter som utsöndrats i galla och icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av β -hydroxysyrametaboliten utsöndrades i genomsnitt enbart 0,3 % av iv-dosen i urinen som hämmare.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Absorptionen och metabolismen av ezetimib är jämförbar för barn och ungdomar (10 till 18 år) och vuxna. Baserat på totalezetimib föreligger inga farmakokinetiska skillnader mellan ungdomar och vuxna. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för den pediatrika patientgruppen < 10 års ålder. Kliniska erfarenheter från pediatrika patienter och ungdomar inkluderar patienter med HoFH, HeFH eller sitosterolemi (se avsnitt 4.2).

Äldre

Plasmakoncentrationerna för totalezetimib är cirka 2 gånger högre bland äldre (≥ 65 år) än bland yngre (18 till 45 år). Det föreligger inga skillnader i LDL-C sänkning och säkerhetsprofil mellan äldre och yngre individer som behandlas med ezetimib (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för totalezetimib cirka 1,7 gånger högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 5 eller 6), än hos friska individer. I en 14-dagars studie med upprepad dosering (10 mg dagligen) till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 7 till 9) var medelvärdet för AUC för totalezetimib dag 1 och dag 14 ungefär 4 gånger högre än hos friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Då effekterna av ökad exponering för ezetimib är okänd hos patienter med måttligt eller kraftigt (Child-Pugh-skala > 9) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ezetimib

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib till patienter med allvarlig njursjukdom (n=8, medelvärde för kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var medelvärdet för AUC för totalezetimib cirka 1,5 gånger högre än hos friska individer (n=9) (se avsnitt 4.2).

Därutöver hade en patient i denna studie (med genomgången njurtransplantation och pågående behandling med flera läkemedel, inklusive ciklosporin) en 12 gånger så hög exponering av totalezetimib.

Simvastatin

I studier hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) var plasmakoncentrationen av total-hämmare efter en engångsdos av en besläktad HMG-CoA-reduktashämmare cirka två gånger högre än hos friska frivilliga.

Kön

Plasmakoncentrationen av totalezetimib är något högre (ungefär 20 %) hos kvinnor än hos män. LDL-C-sänkning och säkerhetsprofil är jämförbara för män och kvinnor som behandlas med ezetimib.

SLCO1B1-polymorfism

Bärare av SLCO1B1_genen c.521T>C-allelen har lägre OATP1B1-aktivitet. Den genomsnittliga exponeringen (AUC) för den aktiva huvudmetaboliten, simvastatinsyra, är 120 % hos heterozygota bärare (CT) av C-allelen och 221 % hos homozygota (CC) bärare i jämförelse med patienter som har den vanligaste genotypen (TT). C-allelen förekommer hos 18 % av befolkningen i Europa. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering för simvastatinsyra, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ezetimib/simvastatin

I studier där ezetimib och simvastatin gavs samtidigt observerades främst sådana toxiska effekter som vanligtvis kopplas till statiner. Vissa av de toxiska effekterna var mer framträdande än vad som observerats vid behandling med endast statiner. Detta tillskrivs farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner vid samtidig behandling. Inga sådana interaktioner förekom i de kliniska studierna. Myopatier förekom hos råttor endast efter exponering för doser flera gånger högre än den terapeutiska dosen för människa (cirka 20 gånger högre AUC-nivå för simvastatin och 1 800 gånger högre än AUC-nivån för de aktiva metaboliterna). Inga tecken förelåg på att kombinationsbehandling med ezetimib påverkade simvastatins myotoxiska potential.

Effekter på levern observerades hos hundar som behandlades med ezetimib och statiner, vid låga exponeringar (≤ 1 gånger AUC för människa). Markanta ökningar av leverenzym (ALAT, ASAT), under avsaknad av vävnadsnekros, observerades. Histopatologiska fynd i levern (gallgångshyperplasi, pigment-ackumulering, mononukleär cellinfiltration och små hepatocyter) observerades hos hundar som behandlades med ezetimib och simvastatin. Dessa förändringar utvecklades inte ytterligare vid längre behandlingstid upp till 14 månader. I allmänhet iakttogs en återhämtning av leverfynden vid utsättande av behandlingen. Fynden överensstämde med de som beskrivits för HMG-CoA-reduktashämmare eller associerats med de mycket låga kolesterolnivåer som uppnåddes i de påverkade hundarna.

Samtidig administrering av ezetimib och simvastatin var inte teratogent hos råttor. Hos dräktiga kaniner sågs ett litet antal skelettdeformationer (sammanväxta svanskotor, minskat antal svanskotor).

I en serie försök *in vivo* och *in vitro* med ezetimib, ensamt eller givet tillsammans med simvastatin,

sågs inte någon genotoxisk potential.

Ezetimib

Djurstudier gällande kronisk toxicitet av ezetimib påvisade inga målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlades i fyra veckor med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) ökade kolesterolkoncentrationen i gallblåsan med en faktor på 2,5 till 3,5. I en ettårsstudie på hundar med doser upp till 300 mg/kg/dag observerades dock ingen ökad förekomst av kolelitiasis eller andra hepatobiliära effekter. Betydelsen av dessa data för människa är okänd. Risk för gallstensbildning i samband med terapeutisk användning av ezetimib kan inte uteslutas.

Långtidsstudier med ezetimib avseende karcinogenicitet var negativa. Ezetimib påverkade inte han- eller honråttors fertilitet; det var inte heller teratogent hos råttor eller kaniner, och hade ingen påverkan på pre- eller postnatal utveckling. Ezetimib passerade placentan hos dräktiga råttor och kaniner som fick multipla doser om 1 000 mg/kg/dag.

Simvastatin

Baserat på gängse studier avseende farmakodynamik, upprepad dostoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, finns inga andra risker för människa än de som kan förväntas av den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både råttor och kanin visade simvastatin inga fostermissbildningar och hade inga effekter på fertilitet, reproduktiv funktion eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Röd järnoxid (E172)
Kroskarmellosnatrium
Mikrokristallin cellulosa
Citronsyramonohydrat
Hypromellos 2910 3cps
Propylgallat
Butylhydroxianisol
Askorbinsyra
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/20 mg tabletter

Aluminium/aluminiumblistar.

Förpackningsstorlekar: 28, 30, 50, 90, 98 och 100.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/40 mg tabletter

Aluminium/aluminiumblistar.

Förpackningsstorlekar: 28, 30, 50, 90, 98 och 100.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Ezetimibe/Simvastatin Accord 10 mg/80 mg tabletter

Aluminium/aluminiumblistar.

Förpackningsstorlekar: 28, 30 och 100.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/20 mg: 59449

10 mg/40 mg: 59450

10 mg/80 mg: 59451

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-01-28/2025-10-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-24