

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/10 mg tabletten  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg tabletten  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/40 mg tabletten  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 10 mg simvastatine.  
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 20 mg simvastatine.  
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 40 mg simvastatine.  
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 80 mg simvastatine.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg/10 mg tablet bevat 51,631 mg lactosemonohydraat.  
Elke 10 mg/20 mg tablet bevat 113,262 mg lactosemonohydraat.  
Elke 10 mg/40 mg tablet bevat 236,524 mg lactosemonohydraat.  
Elke 10 mg/80 mg tablet bevat 483,048 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/10 mg, tabletten: Lichtbruine, gevlekte, ronde, 6 mm in diameter, biconvexe tabletten, vlak aan de ene kant en gemerkt met " 511" aan de andere kant.  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg, tabletten: Lichtbruine, gevlekte, ronde, 8 mm in diameter, biconvexe tabletten, vlak aan de ene kant en gemerkt met " 512" aan de andere kant.  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/40 mg, tabletten: Lichtbruine, gevlekte, ronde, 10 mm in diameter, biconvexe tabletten, vlak aan de ene kant en gemerkt met " 513" aan de andere kant.  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg, tabletten: Lichtbruine, gevlekte, capsulevormige, 17,5 x 7,55 mm, biconvexe tabletten, vlak aan de ene kant en gemerkt met " 515" aan de andere kant.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

##### Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Ezetimibe/Simvastatine Teva is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 5.1) te verlagen bij patiënten met een coronaire hartziekte (CHZ) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS), al dan niet vooraf behandeld met een statine.

##### Hypercholesterolemie

Ezetimibe/Simvastatine Teva is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor gebruik bij patiënten met primaire (heterozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie bij wie gebruik van een combinatieproduct aangewezen is:

- patiënten die niet voldoende onder controle zijn met alleen een statine
- patiënten die al met een statine en ezetimibe worden behandeld

#### Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Ezetimibe/Simvastatine Teva is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor gebruik bij patiënten met HoFH. Patiënten kunnen ook aanvullende behandelingen krijgen (bijv. low-density lipoproteïn [LDL]-afereze).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### *Hypercholesterolemie*

De patiënt dient op een passend lipideverlagend dieet te staan en dient dit dieet voort te zetten gedurende de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva.

De wijze van toediening is oraal. Het doseringsbereik van Ezetimibe/Simvastatine Teva is 10 mg/10 mg/dag tot en met 10 mg/80 mg/dag 's avonds. Het kan zijn dat niet alle sterktes in alle lidstaten beschikbaar zijn. De gangbare dosering is 10 mg/20 mg/dag of 10 mg/40 mg/dag, als eenmalige dosis, 's avonds. De dosis 10 mg/80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties, die hun streefwaarden met lagere doses niet hebben gehaald en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De concentratie low-density lipoproteïn cholesterol (LDL-C), risico op coronaire hartziekte, en reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie bij de patiënt moeten bij instelling van de therapie of aanpassing van de dosering in overweging worden genomen.

De dosering van Ezetimibe/Simvastatine Teva moet op individueel niveau worden ingesteld, gebaseerd op de bekende werkzaamheid van de verschillende sterktes van Ezetimibe/Simvastatine Teva (zie rubriek 5.1, tabel 2) en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie. Eventueel benodigde aanpassingen van de dosering dienen met tussenpozen van minimaal 4 weken te worden gedaan. Ezetimibe/Simvastatine Teva kan met of zonder voedsel worden toegediend. De tablet mag niet gebroken worden.

#### *Patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS*

In het onderzoek naar de risicoverlaging van cardiovasculaire voorvallen (IMPROVE-IT) was de startdosering eenmaal daags 10/40 mg, 's avonds. De 10/80 mg dosering wordt alleen aanbevolen als de voordelen naar verwachting opwegen tegen de mogelijke risico's

#### *Homozygote familiale hypercholesterolemie*

De aanbevolen startdosering voor patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/40 mg/dag, 's avonds. De 10 mg/80 mg dosis wordt uitsluitend aanbevolen als de voordelen naar verwachting opwegen tegen de mogelijke risico's (zie hierboven: rubrieken 4.3 en 4.4). Ezetimibe/Simvastatine Teva kan worden gebruikt als een aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) bij deze patiënten of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Bij patiënten die lomitapide gelijktijdig met Ezetimibe/Simvastatine Teva gebruiken, mag de dosis Ezetimibe/Simvastatine Teva niet hoger zijn dan 10/40 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

#### *Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen*

Dosering van Ezetimibe/Simvastatine Teva moet hetzij  $\geq 2$  uur vóór of  $\geq 4$  uur na toediening van een galzuurbindend hars plaatsvinden.

Bij patiënten die amiodaron, amlodipine, verapamil, diltiazem of producten die elbasvir of grazoprevir bevatten, gelijktijdig met Ezetimibe/Simvastatine Teva gebruiken, dient de dosis Ezetimibe/Simvastatine Teva niet hoger te zijn dan 10 mg/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bij patiënten die lipideverlagende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine samen met Ezetimibe/Simvastatine Teva gebruiken, dient de dosis Ezetimibe/Simvastatine Teva niet hoger te zijn dan 10 mg/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Oudere patiënten*

Voor ouderen is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Instelling van de behandeling moet worden uitgevoerd onder toezicht van een specialist.

Adolescenten  $\geq 10$  jaar (puberale status: jongens Tanner-stadium II en hoger en meisjes die minstens een jaar post-menarchaal zijn): De klinische ervaring bij kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 10-17 jaar) is beperkt. De aanbevolen gebruikelijke aanvangsdosis is 10 mg/10 mg eenmaal daags, 's avonds. Het aanbevolen doseringsbereik is 10 mg/10 mg tot maximaal 10 mg/40 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Kinderen  $< 10$  jaar: Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2). De ervaring bij prepuberale kinderen is beperkt.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5-6) is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige (Child-Pugh-score 7 tot 9) of ernstige (Child-Pugh-score  $> 9$ ) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met chronisch nierlijden en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> is de aanbevolen dosis Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg eenmaal daags, 's avonds (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2). Hogere doses dienen voorzichtig te worden ingesteld.

#### Wijze van toediening

Ezetimibe/Simvastatine Teva is voor orale toediening. Ezetimibe/Simvastatine Teva kan 's avonds als een enkele dosis worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Actieve leverziekte of onverklaarde persistente verhoging van serumtransaminasen.

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bij patiënten met HoFH die lomitapide gelijktijdig met doseringen > 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva krijgen toegediend (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Teva moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

##### Myopathie/rabdomyolyse

Sinds de marktintroductie van ezetimibe zijn er gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. De meeste patiënten die rabdomyolyse ontwikkelden, gebruikten een statine samen met ezetimibe. Rabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld met ezetimibe als monotherapie en zeer zelden bij de toevoeging van ezetimibe aan andere middelen waarvan bekend is dat deze een hoger risico op rabdomyolyse geven.

Ezetimibe/Simvastatine Teva bevat simvastatine. Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase veroorzaakt simvastatine soms myopathie, die zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een creatinekinase (CK) hoger dan 10 x de bovenste waarde van het normale bereik (ULN). Soms neemt myopathie de vorm aan van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, en in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. Het risico op myopathie neemt toe bij hoge spiegels van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma (d.w.z. verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur), wat voor een deel het gevolg kan zijn van interagerende geneesmiddelen die interfereren met het simvastatinemetabolisme en/of transportroutes (zie rubriek 4.5).

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het risico op myopathie/rabdomyolyse voor simvastatine dosisafhankelijk. In een database van klinische onderzoeken waarin 41.413 patiënten met simvastatine werden behandeld waarvan er 24.747 (ongeveer 60%) deelnamen aan onderzoeken met een mediane follow-up van minstens 4 jaar, was de incidentie van myopathie ongeveer 0,03%, 0,08% en 0,61% voor respectievelijk 20, 40 en 80 mg/dag. In deze onderzoeken werden de patiënten zorgvuldig gecontroleerd en sommige geneesmiddelen die interactie vertoonden, werden uitgesloten.

In een klinisch onderzoek waarbij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag (gemiddelde follow-up 6,7 jaar) was de incidentie van myopathie ongeveer 1,0% vergeleken met 0,02% voor patiënten op 20 mg/dag. Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie trad op tijdens het eerste behandeljaar. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1% (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het risico op myopathie is groter bij patiënten die Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg gebruiken vergeleken met andere statinegebaseerde therapieën met een vergelijkbare LDL-C-verlaging. Daarom moet de dosis 10 mg/80 mg van Ezetimibe/Simvastatine Teva alleen worden toegepast bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die met de lagere doses hun streefwaarden niet hebben gehaald en indien de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's. Bij patiënten die Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg gebruiken, die een middel nodig hebben dat interacties geeft, moet een lagere dosis Ezetimibe/Simvastatine Teva of een alternatieve statinegebaseerde therapie met minder kans op geneesmiddelinteracties worden gebruikt (zie hieronder "Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van geneesmiddelinteracties te verminderen" en rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

In de "IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial" (IMPROVE-IT) werden 18.144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS vooraf gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag (n=9067) of simvastatine 40 mg per dag (n=9077). Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van myopathie 0,2% voor ezetimibe/simvastatine en 0,1% voor simvastatine, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal ULN of twee opeenvolgende observaties van CK  $\geq 5$  en  $< 10$  maal ULN. De incidentie van rabdomyolyse was 0,1% voor ezetimibe/simvastatine en 0,2% voor simvastatine, waarbij rabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal ULN met bewijs van nierschade,  $\geq 5$  maal ULN en  $< 10$  maal ULN op twee opeenvolgende momenten met bewijs van nierschade of CK  $\geq 10.000$  IE/l zonder bewijs van nierschade (zie rubriek 4.8).

In een klinisch onderzoek waarin meer dan 9000 patiënten met chronisch nierlijden werden gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg/dag (n=4650) of placebo (n=4620) (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van myopathie 0,2% voor ezetimibe/simvastatine en 0,1% voor placebo (zie rubriek 4.8).

In een klinische studie waarin patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten werden behandeld met simvastatine 40 mg/dag (mediane opvolgtijd 3,9 jaar), kwam myopathie voor bij ongeveer 0,05% van de patiënten die van niet-Chinese afkomst waren (n = 7367) vergeleken met 0,24% van de patiënten van Chinese afkomst (n = 5468). Hoewel de enige Aziatische populatie beoordeeld in dit klinisch onderzoek van Chinese afkomst was, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Ezetimibe/Simvastatine Teva aan Aziatische patiënten en moet de laagst benodigde dosering gebruikt worden.

#### Verminderde functie van transporteiwitten

Verminderde functie van OATP transporteiwitten in de lever kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur verhogen en het risico op myopathie en rabdomyolyse doen toenemen. Verminderde functie kan zich voordoen als het resultaat van remming door geneesmiddelen die interacties vertonen (bijv. ciclosporine) of bij patiënten die dragers zijn van het SLCO1B1 c.521T>C-genotype.

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1-allel (c.521T>C), dat codeert voor een minder actief OATP1B1-eiwit, hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatinezuur en een grotere kans op myopathie. Het risico op myopathie gerelateerd aan hoge dosis (80 mg) simvastatine is in het algemeen ongeveer 1%, zonder genetisch onderzoek. Op basis van de resultaten van het SEARCH onderzoek, hebben dragers van het homozygote C-allel (ook wel CC genaamd) die worden behandeld met 80 mg een risico van 15% op myopathie binnen één jaar, terwijl het risico bij dragers van het heterozygote C-allel (CT) 1,5% is. Het corresponderende risico is 0,3% bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Indien beschikbaar zou genotypering voor de aanwezigheid van het C-allel moeten worden overwogen als deel van de voordelen/risicobeoordeling voorafgaand aan het voorschrijven van 80 mg simvastatine aan individuele patiënten en zouden hoge doses voorkomen moeten worden bij degenen die drager zijn van het CC-genotype. Echter, de afwezigheid van dit gen tijdens genotypering sluit niet uit dat myopathie nog steeds kan voorkomen

#### *Meting van het creatinekinase*

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of in de aanwezigheid van een plausibele andere oorzaak van de CK-verhoging omdat dit interpretatie van de waarde moeilijk maakt. Indien CK waarden bij baseline significant verhoogd zijn ( $> 5 \times$  ULN), moeten de waarden binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

#### *Vóór de behandeling*

Alle patiënten die starten met de behandeling van Ezetimibe/Simvastatine Teva of van wie de dosis Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt verhoogd, dienen te worden geïnformeerd over het risico op myopathie en te worden verteld om onverklaarde spierpijn, gevoeligheid of zwakte direct te melden.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren voor rhabdomyolyse. Om een referentiebaselinewaarde vast te stellen, moet in de volgende gevallen het CK vóór aanvang van de behandeling worden gemeten:

- Ouderen (leeftijd  $\geq 65$ )
- Vrouwelijk geslacht
- Nierinsufficiëntie
- Ongecontroleerde hypothyroïdie
- Eigen of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- Overmatig alcoholgebruik.

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden overwogen in relatie tot het mogelijke voordeel, en klinische controle wordt aanbevolen. Indien een patiënt eerder op een fibraat of een statine een spieraandoening heeft gehad, moet behandeling met elk statinebevattend product (zoals Ezetimibe/Simvastatine Teva) alleen met voorzichtigheid worden ingesteld. Indien het CK significant is verhoogd en ten opzichte van de baseline ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), moet de behandeling niet worden gestart.

#### *Gedurende de behandeling*

Als er spierpijn, zwakte of kramp optreden bij een patiënt die met Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt behandeld, moet het CK worden gemeten. Als deze waarden, zonder zware lichamelijke inspanning, aanzienlijk verhoogd zijn ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), moet de behandeling worden gestopt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs indien het CK  $< 5 \times \text{ULN}$  is, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. Als myopathie om elke andere reden wordt vermoed, moet de behandeling worden gestopt.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling (zie rubriek 4.8).

Als de symptomen verdwijnen en het CK normaliseert, kan herintroductie van Ezetimibe/Simvastatine Teva of introductie van een ander statine-bevattend product worden overwogen, in de laagste dosis met zorgvuldige controle.

Bij patiënten die naar de dosis 80 mg simvastatine zijn getitreerd, is een hogere frequentie van myopathie waargenomen (zie rubriek 5.1). Periodieke CK-metingen worden aangeraden omdat deze nuttig kunnen zijn voor het signaleren van subklinische gevallen van myopathie. Er is echter geen zekerheid dat een dergelijke controle myopathie voorkomt.

Behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva dient tijdelijk te worden stopgezet, enkele dagen voor electieve ingrijpende chirurgie en indien een ernstige medische of chirurgische omstandigheid optreedt.

#### *Maatregelen om het risico op myopathie veroorzaakt door geneesmiddelinteracties te verminderen (zie ook rubriek 4.5)*

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine en krachtige CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, en geneesmiddelen die cobicistat bevatten), maar ook door ciclosporine, danazol en gemfibrozil. Gebruik van deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Door de simvastatine component van Ezetimibe/Simvastatine Teva is het risico op myopathie en rhabdomyolyse ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere fibraten, lipideverlagende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine of bij gelijktijdig gebruik van amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem met bepaalde doses van Ezetimibe/Simvastatine Teva (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Het risico op myopathie, met

inbegrip van rhabdomyolyse, kan toenemen door gelijktijdige toediening van fusidinezuur met Ezetimibe/Simvastatine Teva. Bij patiënten met HoFH kan dit risico toenemen door gelijktijdig gebruik van lomitapide met Ezetimibe/Simvastatine Teva (zie rubriek 4.5).

Derhalve is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Teva met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) niet te vermijden is, moet de therapie met Ezetimibe/Simvastatine Teva gedurende die behandeling worden opgeschort (en gebruik van een andere statine worden overwogen). Bovendien moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatine Teva met bepaalde andere minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig innemen van pompelmoessap en Ezetimibe/Simvastatine Teva moet worden vermeden.

Simvastatine moet niet gelijktijdig met systemische samenstellingen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na beëindiging van de fusidinezuurbehandeling worden toegediend. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die de combinatie van fusidinezuur met statines ontvingen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen als ze symptomen van spierzwakte, -pijn of –gevoeligheid ervaren.

De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart. In uitzonderlijke omstandigheden, waar voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Teva en fusidinezuur alleen van geval tot geval worden overwogen en onder strikt medisch toezicht.

Gelijktijdig gebruik van ezetimibe en simvastatine in hogere doses dan 10 mg/20 mg per dag met lipideverlagende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine moet worden vermeden tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen het verhoogde risico op myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Zeldzame gevallen van myopathie/rhabdomyolyse zijn geassocieerd met gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine (nicotinezuur); die beide in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

In een klinisch onderzoek (mediane opvolgtijd 3,9 jaar) waarbij patiënten betrokken waren met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met goed gecontroleerde LDL-C-spiegels, die simvastatine 40 mg/dag, met of zonder ezetimibe 10 mg gebruikten, is geen aanvullende verbetering van cardiovasculaire resultaten verkregen met de toevoeging van lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  g/dag) van niacine (nicotinezuur). Derhalve moeten artsen die combinatietherapie overwegen met simvastatine en lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten die niacine bevatten, de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en dienen patiënten nauwgezet te controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, gevoeligheid of zwakte, vooral tijdens de aanvangsmaanden van de therapie en indien de dosis van één van beide middelen verhoogd wordt.

Daarnaast was in dit onderzoek de incidentie van myopathie ongeveer 0,24% bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gebruikten, vergeleken met 1,24% bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gelijktijdig gebruikten met nicotinezuur met gereguleerde afgifte /laropiprant 2000 mg/40 mg gebruikten. Hoewel de enige Aziatische populatie die in dit klinisch onderzoek werd onderzocht van Chinese afkomst was, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan bij patiënten van niet-Chinese afkomst, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Teva met lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

Acipimox is qua structuur gerelateerd aan niacine. Alhoewel acipimox niet onderzocht werd, is het risico op spiergerelateerde toxische effecten mogelijk vergelijkbaar met die van niacine.

Gelijktijdig gebruik van de combinatie ezetimibe en simvastatine in doses hoger dan 10 mg/20 mg/dag met amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem moet worden vermeden. Bij patiënten met HoFH moet het gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Teva in doses hoger dan 10/40 mg/dag met lomitapide worden vermeden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

Patiënten die andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een matig remmend effect hebben op CYP3A4 bij therapeutische doses gelijktijdig gebruiken met Ezetimibe/Simvastatine Teva, met name hogere doses Ezetimibe/Simvastatine Teva, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben. Indien Ezetimibe/Simvastatine Teva gelijktijdig met een matige CYP3A4-remmer (stoffen die de AUC met ongeveer 2-5 keer verhogen) wordt toegediend, kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Voor bepaalde matige CYP3A4-remmers, bijv. diltiazem, wordt een maximumdosis van 10 mg/20 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter 'Breast Cancer Resistant Protein' (BCRP). Gelijktijdige toediening van middelen die BCRP-remmers zijn (bijv. elbasvir en grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie; daarom moet, afhankelijk van de voorgeschreven dosis, een dosisaanpassing van simvastatine worden overwogen. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met simvastatine is niet onderzocht; echter, **de dosis Ezetimibe/Simvastatine Teva, mag niet hoger zijn dan 10/20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten** (zie rubrieken 4.5).

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe/simvastatine toegediend met fibraten zijn niet onderzocht. Het risico op myopathie is verhoogd indien simvastatine gelijktijdig wordt gebruikt met fibraten (vooral gemfibrozil). Daarom is gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Teva met gemfibrozil gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gelijktijdige gebruik met andere fibraten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5.).

#### Daptomycine

Gevallen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine en ezetimibe/simvastatine) met daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine worden voorgeschreven, aangezien beide middelen in monotherapie myopathie en/of rhabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Simvastatine Teva moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Raadpleeg de productinformatie van daptomycine om verdere informatie te verkrijgen over deze mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine en ezetimibe/simvastatine) en voor verdere richtlijnen met betrekking tot monitoring (zie rubriek 4.5.).

#### Leverenzymen

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten die gelijktijdig ezetimibe met simvastatine kregen toegediend, zijn opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bij de IMPROVE-IT werden 18.144 patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS vooraf gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag ( $n=9067$ ) of simvastatine 40 mg per dag ( $n=9077$ ). Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) 2,5% voor Ezetimibe/Simvastatine Teva en 2,3% voor simvastatine (zie rubriek 4.8).

In een gecontroleerd klinisch onderzoek waarin meer dan 9000 patiënten met chronisch nierlijden werden gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg/dag ( $n=4650$ ) of placebo ( $n=4620$ )



(mediane follow-up 4,9 jaar) was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen (> 3x ULN) 0,7% voor ezetimibe/simvastatine en 0,6% voor placebo (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren vóór instelling van de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva en naderhand indien klinisch geïndiceerd. Patiënten bij wie de dosis naar 10 mg/80 mg wordt verhoogd, dienen een bijkomende levertest te krijgen vóór titratie, 3 maanden na titratie naar de dosis 10 mg/80 mg en periodiek daarna (bijv. halfjaarlijks) gedurende het eerste behandelingsjaar. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie de serumtransaminasespiegels stijgen; bij deze patiënten moeten de metingen direct worden herhaald en daarna frequenter worden uitgevoerd. Indien de transaminasespiegels een stijgende tendens vertonen, met name als deze stijgen tot een niveau van 3 x ULN en persisteren, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet. Let op dat het ALAT met spieren kan samenhangen; als het ALAT en CK gelijktijdig stijgen, kan dit op myopathie wijzen (zie hierboven "Myopathie/rabdomyolyse").

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines gebruiken, waaronder simvastatine. Als er ernstige leverschade met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva, onderbreek dan direct de behandeling. Als er geen andere oorzaak gevonden wordt, herstart dan niet met Ezetimibe/Simvastatine Teva.

Ezetimibe/Simvastatine Teva moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren.

#### Leverinsufficiëntie

Vanwege het onbekende effect van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, wordt Ezetimibe/Simvastatine Teva bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse het bloedglucose verhogen en bij sommige patiënten, met een hoog risico op diabetes in de toekomst, een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij formele diabeteszorg gepast is. Dit risico weegt echter minder zwaar dan de verlaging van het vasculaire risico met statines en moet daarom geen reden zijn om de behandeling met een statine te stoppen. Patiënten met dit risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden gecontroleerd volgens de landelijke richtlijnen.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van ezetimibe toegediend met simvastatine bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II of hoger) en bij meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren.

In dit beperkte gecontroleerde onderzoek was er in het algemeen geen detecteerbaar effect op de groei of seksuele rijping bij de adolescente jongens of meisjes, of een effect op de duur van de menstruatiedyclus bij de meisjes. De effecten van ezetimibe gedurende een behandelingsperiode > 33 weken op de groei en seksuele rijping zijn echter niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe toegediend met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij pediatrische patiënten van 10-17 jaar niet onderzocht.

Ezetimibe is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar of bij premenarchale meisjes (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De werkzaamheid van de therapie met ezetimibe op de lange termijn bij patiënten jonger dan 17 jaar om morbiditeit en mortaliteit te verminderen in de volwassenheid is niet onderzocht.

#### Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe toegediend samen met fibraten zijn niet vastgesteld (zie hierboven en rubrieken 4.3 en 4.5).

#### Anticoagulantia

Als Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans of fluindion, moet het International Normalised Ratio (INR) goed worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

#### Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld bij gebruik van sommige statines, waaronder simvastatine, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen o.a. bestaan uit: dyspneu, een niet-productieve hoest en een verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt interstitiële longziekte heeft gekregen, moet de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva worden gestaakt.

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

##### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Meerdere mechanismen kunnen bijdragen aan potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of transporterroutes (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur verhogen en kunnen leiden tot een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse.

**Raadpleeg de productinformatie van alle geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden om meer informatie te verkrijgen over hun potentiële interacties met simvastatine en/of over hun potentieel tot enzym- en transporterveranderingen en over mogelijke aanpassingen van dosis en doseerschema.**

#### Farmacodynamische interacties

##### *Interacties met lipideverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken*

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, is verhoogd bij gelijktijdige toediening van simvastatine met fibraten. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie van simvastatine met gemfibrozil die leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van simvastatine (zie onder "Farmacokinetische interacties" en rubrieken 4.3 en 4.4). Zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse zijn geassocieerd met gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine (zie rubriek 4.4).

Fibraten kunnen de uitscheiding van cholesterol in de gal doen toenemen, wat tot cholelithiasis kan leiden. In een preklinisch onderzoek bij honden verhoogde ezetimibe het cholesterol in de galblaas (zie rubriek 5.3). Hoewel het belang van deze preklinische ontdekking voor mensen onbekend is, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Teva met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

De onderstaande tabel bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van middelen die interactie vertonen (nadere details staan in de tekst; zie ook rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

**Geneesmiddelinteracties die worden geassocieerd met een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse**

<b>Middelen met interactie</b>	<b>Aanbevelingen bij het voorschrijven</b>
<u>Krachtige CYP 3A4-remmer, bijv.</u> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erytromycine Clarithromycine Telitromycine Hiv proteaseremmers (bijv. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	<b>Gecontra-indiceerd met Ezetimibe/Simvastatine Teva</b>
Andere fibraten Fusidinezuur	Niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine Teva
Niacine (nicotinezuur) ( $\geq 1$ g/dag)	Voor Aziatische patiënten niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine Teva
Amiodaron Amlodipine Verapamil Diltiazem Niacine ( $\geq 1$ g/dag) Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 10 mg/20 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva per dag
Lomitapide	Bij patiënten met HoFH, niet meer dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva per dag
Daptomycine	Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Simvastatine Teva moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4)
Ticagrelor	Dosis hoger dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva per dag wordt niet aanbevolen
Pompelmoessap	Vermijd pompelmoessap bij gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Teva

## *Effecten van andere geneesmiddelen op Ezetimibe/Simvastatine Teva*

### *Ezetimibe/Simvastatine Teva*

*Niacine:* In een onderzoek bij 15 gezonde volwassenen veroorzaakte gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine (10 mg/20 mg/dag gedurende 7 dagen) een geringe verhoging van de gemiddelde AUCs van niacine (22 %) en nicotinurinezuur (19 %) toegediend als tabletten NIASPAN met vertraagde afgifte (1000 mg gedurende 2 dagen en 2000 mg gedurende 5 dagen na een vetarm ontbijt). In dezelfde studie gaf gelijktijdig toegediend NIASPAN een geringe verhoging van de AUCs van ezetimibe (9 %), totaal ezetimibe (26 %), simvastatine (20 %) en simvastatinezuur (35 %) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies met hogere doses simvastatine verricht.

### *Ezetimibe*

*Antacida:* Gelijktijdige toediening van een antacidum verminderde de absorptiesnelheid van ezetimibe maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Deze vertraagde absorptiesnelheid wordt niet klinisch significant geacht.

*Colestyramine:* Gelijktijdige toediening van colestyramine verlaagde het gemiddelde oppervlak onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55 %. De versterkte LDL-C-verlaging door toevoeging van ezetimibe/simvastatine aan colestyramine kan door deze interactie worden afgezwakt (zie rubriek 4.2).

*Ciclosporine:* In een onderzoek bij acht patiënten na een niertransplantatie met een creatinineklaring  $\geq$  50 ml/min die stabiel op ciclosporine waren ingesteld, gaf een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe een 3,4-voudige (bereik 2,3 – 7,9) verhoging van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe, in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kregen, uit een ander onderzoek (n=17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met een ernstige nierfunctiestoornis die ciclosporine en meerdere andere geneesmiddelen kreeg, een 12 maal zo hoge blootstelling aan totaal ezetimibe als personen in de controlegroep die alleen ezetimibe kregen. In een gekruist onderzoek in twee periodes bij twaalf gezonde proefpersonen leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis van ciclosporine 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde verhoging van 15 % van de AUC van ciclosporine (bereik 10% afname tot 51% toename) vergeleken met een eenmalige dosis van ciclosporine 100 mg alleen. Een gecontroleerd onderzoek naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet verricht. Gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Teva met ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

*Fibraten:* Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de concentraties totaal ezetimibe met ongeveer een factor 1,5 respectievelijk 1,7. Hoewel deze verhogingen niet klinisch significant geacht worden, is gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Teva met gemfibrozil gecontra-indiceerd en wordt met andere fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### *Simvastatine*

Simvastatine is een substraat van cytochroom-P450 3A4. Krachtige remmers van cytochroom- P450 3A4 verhogen het risico op myopathie en rhabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma gedurende de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve  $\beta$ -hydroxyzuurmetaboliet) meer dan 10-voudig. Telitromycine veroorzaakte een 11-voudige verhoging aan de blootstelling aan simvastatinezuur.

Gelijktijdig gebruik met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten is gecontra-indiceerd, net als gebruik met gemfibrozil, ciclosporine en danazol (zie rubriek 4.3). Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) niet te vermijden is, moet therapie met Ezetimibe/Simvastatine Teva tijdens de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatine Teva met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

*Ticagrelor:* Gelijktijdige toediening van ticagrelor met simvastatine verhoogde de simvastatine  $C_{max}$  met 81 % en AUC met 56 %, en het verhoogde de simvastatinezuur  $C_{max}$  met 64 % en AUC met 52 %. Sommige individuele verhogingen waren gelijk aan factor 2 tot 3. Gelijktijdige toediening van ticagrelor met een dagelijkse dosis simvastatine hoger dan 40 mg kan bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en moet afgewogen worden tegen de mogelijke voordelen. Er was geen effect van simvastatine op plasmaconcentraties van ticagrelor. Het gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doses simvastatine hoger dan 40 mg wordt niet aanbevolen.

*Fluconazol:* Zeldzame gevallen van rabdomyolyse geassocieerd met gelijktijdige toediening van simvastatine en fluconazol zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

*Ciclosporine:* Het risico op myopathie/rabdomyolyse is verhoogd bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met Ezetimibe/Simvastatine Teva; daarom is het gebruik met ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig verklaard is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA-reductaseremmers te verhogen. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur is waarschijnlijk ten dele toe te schrijven aan remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

*Danazol:* Het risico op myopathie en rabdomyolyse neemt toe bij gelijktijdige toediening van danazol met Ezetimibe/Simvastatine Teva, daarom is het gebruik met danazol gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Gemfibrozil:* Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie-route en/of OATP1B1 (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

*Fusidinezuur:* Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog onbekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan tot verhoogde plasmaconcentraties van beide stoffen leiden. Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva worden gestaakt gedurende de duur van de behandeling met fusidinezuur (zie ook rubriek 4.4).

*Amiodaron:* Het risico op myopathie en rabdomyolyse is verhoogd bij gelijktijdige toediening van amiodaron met simvastatine (zie rubriek 4.4). In een klinisch onderzoek werd myopathie gemeld bij 6 % van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen. Daarom mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amiodaron krijgen niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.

#### *Calciumantagonisten*

- *Verapamil:* Het risico op myopathie en rabdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van verapamil en simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van simvastatine en verapamil de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4. Daarom

mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.

- *Diltiazem*: Het risico op myopathie en rbdomyolyse neemt toe door gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.
- *Amlodipine*: Patiënten op amlodipine die gelijktijdig met simvastatine worden behandeld hebben een hoger risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek veroorzaakte gelijktijdige toediening van amlodipine een verhoging van de concentratie simvastatinezuur met een factor 1,6. Daarom mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen de niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.

*Lomitapide*: Het risico op myopathie en rbdomyolyse kan toenemen door gelijktijdige toediening van lomitapide met simvastatine (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Derhalve mag bij patiënten met HoFH die gelijktijdig met lomitapide worden behandeld de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva niet hoger zijn dan 10/40 mg/dag.

*Matige remmers van CYP3A4*: Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, gelijktijdig met Ezetimibe/Simvastatine Teva met name de hogere doses van Ezetimibe/Simvastatine Teva, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben (zie rubriek 4.4).

*Remmers van het transporteiwit OATP1B1*: Simvastatinezuur is een substraat van het transporteiwit OATP1B1. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers van het transporteiwit OATP1B1 zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatinezuur en tot een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Remmers van 'Breast Cancer Resistant Protein' (BCRP)*: Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van BCRP, waaronder middelen die elbasvir en grazoprevir bevatten, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

*Pompelmoessap*: pompelmoessap remt cytochroom-P450-3A4. Gelijktijdig gebruik van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) pompelmoessap en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 7. Gebruik van 240 ml pompelmoessap 's ochtends en toediening van simvastatine 's avonds leidde ook tot een verhoging met een factor 1,9. Daarom moet gebruik van pompelmoessap tijdens behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva worden vermeden.

*Colchicine*: Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine myopathie en rbdomyolyse gemeld. Nauwkeurige klinische controle van de patiënten die deze combinatie gebruiken, wordt aangeraden.

*Rifampicine*: Omdat rifampicine een krachtige inductor van CYP3A4 is, kan bij patiënten die langdurig met rifampicine (bijv. voor behandeling van tuberculose) worden behandeld, de werkzaamheid van simvastatine verminderd zijn. In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers was het oppervlak onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor simvastatinezuur bij gelijktijdige toediening met rifampicine met 93 % verminderd.

*Niacine*: Er zijn gevallen van myopathie/rbdomyolyse waargenomen bij gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine (zie rubriek 4.4).

*Daptomycine:* Het risico op myopathie en/of rhabdomyolyse kan verhoogd zijn door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine en ezetimibe/simvastatine) met daptomycine (zie rubriek 4.4).

### *Effecten van Ezetimibe/Simvastatine Teva op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen*

#### *Ezetimibe*

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat ezetimibe geen inductie geeft van cytochroom-P450-geneesmiddelmetaboliserende enzymen. Er zijn geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze gemetaboliseerd worden door cytochroom-P450-1A2, -2D6, -2C8, -2C9 en -3A4 of N-acetyltransferase.

*Anticoagulantia:* Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) had in een onderzoek bij 12 gezonde volwassen mannen geen significant effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Sinds de introductie van het product zijn er echter meldingen van een verhoogd International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetimibe/Simvastatine Teva aan warfarine, een ander coumarineanticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het INR goed worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### *Simvastatine*

Simvastatine heeft geen remmend effect op cytochroom-P450 3A4. Daarom zal simvastatine naar verwachting geen invloed hebben op de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die via cytochroom-P450 3A4 worden gemetaboliseerd.

*Orale anticoagulantia:* In twee klinische studies, één bij gezonde vrijwilligers en de andere bij hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd, gemeld als International Normalised Ratio (INR), nam vanaf een baseline van 1,7 toe naar 1,8 en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogd INR. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken moet de protrombinetijd worden vastgesteld voordat Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt ingesteld, en in de beginfase van de therapie zo vaak als nodig is worden herhaald om er zeker van te zijn dat de protrombinetijd niet in belangrijke mate verandert. Zodra een stabiele protrombinetijd vastgesteld is, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die normaliter voor patiënten op coumarine-anticoagulantia worden aanbevolen. Als de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine wordt niet geassocieerd met bloeding of met verandering van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Atherosclerose is een chronisch proces en gebruikelijke stopzetting van lipideverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zou van weinig invloed zijn op het langetermijnrisico van primaire hypercholesterolemie.

#### *Ezetimibe/Simvastatine Teva*

Ezetimibe/Simvastatine Teva is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de toepassing van ezetimibe/simvastatine tijdens de zwangerschap. In dieronderzoek naar combinatietherapie is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

### *Simvastatine*

De veiligheid van simvastatine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Bij zwangere vrouwen zijn geen gecontroleerde klinische studies met simvastatine uitgevoerd. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA reductaseremmers. Bij analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij tijdens het eerste trimester blootstelling aan simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer had plaatsgevonden, was de incidentie van aangeboren afwijkingen echter vergelijkbaar met die in de algemene populatie. Dit aantal zwangerschappen was statistisch voldoende om een verhoging van aangeboren afwijkingen ten opzichte van de achtergrondincidentie met een factor 2,5 of meer uit te sluiten.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de incidentie van aangeboren afwijkingen bij nakomelingen van patiënten die simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer hebben gebruikt, afwijkt van die gezien in de algemene populatie, kan behandeling van de moeder met simvastatine bij de foetus een verlaging geven van de concentratie mevalonaat, dat een precursor is van de cholesterolbiosynthese. Daarom mag Ezetimibe/Simvastatine Teva niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of die vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva moet worden opgeschort voor de duur van de zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

### *Ezetimibe*

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Ezetimibe/Simvastatine Teva is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode. Onderzoek bij ratten heeft uitscheiding van ezetimibe in moedermelk aangetoond. Het is niet bekend of de werkzame stoffen van de Ezetimibe/Simvastatine Teva bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

#### *Ezetimibe*

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij de mens. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### *Simvastatine*

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van simvastatine op de vruchtbaarheid bij de mens. Simvastatine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat duizeligheid gemeld is.

## **4.8 Bijwerkingen**

De combinatie van ezetimibe en simvastatine (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine equivalent aan Ezetimibe/Simvastatine Teva) is in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid bij ongeveer 12.000 patiënten.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek met ezetimibe/simvastatine bij patiënten die met ezetimibe/simvastatine werden behandeld (n = 2404) en met een hogere incidentie



dan placebo (n = 1340), bij patiënten die werden behandeld met ezetimibe/simvastatine (n = 9595) en met een hogere incidentie dan bij statines alleen (n = 8883), tijdens klinisch onderzoek met ezetimibe of simvastatine en/of gemeld na het in de handel brengen van ezetimibe/simvastatine of ezetimibe of simvastatine. Deze bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1 per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), inclusief incidentele meldingen, en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b> Frequentie	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	trombocytopenie; anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Anafylaxie
Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend	verminderde eetlust
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms	slaapstoornis; insomnia
Niet bekend	Depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Soms	duizeligheid; hoofdpijn; paresthesie
Niet bekend	perifere neuropathie; geheugenstoornis, myasthenia gravis
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden	gezichtsvermogen wazig; gezichtsvermogen afgenomen
Niet bekend	oculaire myasthenie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Niet bekend	opvliegers; hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen</b>	
Niet bekend	hoest; dyspneu; interstitiele longziekte (zie rubriek 4.4)
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Soms	buikpijn; last van de buik; pijn in de bovenbuik; dyspepsie; flatulentie; misselijkheid; braken; opgezette buik; diarree; droge mond; gastrooesofageale refluxziekte
Niet bekend	verstopping; pancreatitis; gastritis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	hepatitis/geelzucht; fataal en niet-fataal leverfalen; cholelithiasis; cholecystitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	pruritus; uitslag; urticaria
Zeer zelden	lichenoïde geneesmiddelen-erupties
Niet bekend	alopecia; erythema multiforme; angio-oedeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Vaak	Myalgie
Soms	artralgie; spierspasmen; spierzwakte; skeletspierongemak; nekpijn; pijn in de extremiteiten; rugpijn; skeletspierstelselpijn
Zeer zelden	Spierruptuur

Niet bekend	spierkramp; myopathie* (waaronder myositis); rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4); tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur; immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)**
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Gynaecomastie
Niet bekend	Erectiestoornis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	asthenie; borstpijn; vermoeidheid; malaise; perifere oedeem
Niet bekend	Pijn
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	verhoogd ALAT en/of ASAT; verhoogd CK in het bloed
Soms	verhoogd bilirubine in het bloed; verhoogd urinezuur in het bloed; verhoogd gammaglutamyltransferase; verhoogde international normalised ratio; eiwit in de urine; gewichtsverlies
Niet bekend	verhoogde alkalische fosfatase; afwijkende uitslag van leverfunctieonderzoek

\* In een klinisch onderzoek trad myopathie bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag vaker op dan bij patiënten die 20 mg/dag kregen (respectievelijk 1,0 % vs. 0,02 %) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

\*\* Zeer zelden zijn gevallen van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld, een auto-immuun myopathie, gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door: persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatininekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling; spierbiopsie waaruit necrotiserende myopathie blijkt zonder significante ontsteking; verbetering met immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

In een onderzoek bij adolescente (10 tot 17 jaar) patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 248), zijn verhogingen van het ALAT en/of ASAT ( $\geq 3 \times$  ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3 % (4 patiënten) van de ezetimibe/simvastatinepatiënten versus 2 % (2 patiënten) in de groep met simvastatine monotherapie; deze getallen waren respectievelijk 2 % (2 patiënten) en 0 % voor verhoging van het CPK ( $\geq 10 \times$  ULN). Er zijn geen gevallen van myopathie gemeld.

Dit onderzoek was niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen.

#### Patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorval

In de IMPROVE-IT studie (zie rubriek 5.1) waarbij 18.144 patiënten behandeld werden met ofwel ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067; waarvan 6 % omhoog werd getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg) ofwel met simvastatine 40 mg (n=9077; waarvan 27 % omhoog werd getitreerd naar simvastatine 80 mg) waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar. Het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen was 10,6 % bij met de ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 10,1 % bij met simvastatine behandelde patiënten. De incidentie van myopathie was 0,2 % bij de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1 % bij de met simvastatine behandelde patiënten. Hierbij werd myopathie gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of –pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal ULN of twee opeenvolgende observaties van CK  $\geq 5$  en  $<10$  maal ULN. De incidentie van rabdomyolyse was 0,1 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,2 % voor simvastatine, waarbij rabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of pijn met een serum CK  $\geq 10$  maal ULN met bewijs van nierschade,  $\geq 5$  maal ULN en  $<10$  maal ULN bij twee opeenvolgende gevallen met bewijs van nierschade of CK  $\geq 10.000$  IE/l zonder bewijs van nierschade. De incidentie van opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ( $\geq 3 \times$  ULN) was 2,5 % voor ezetimibe/simvastatine en 2,3 % voor simvastatine (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan de

galblaas werden gemeld bij 3,1 % versus 3,5 % van de patiënten toegeschreven aan respectievelijk Ezetimibe/Simvastatine Teva versus simvastatine. De incidentie van hospitalisatie wegens cholecystectomie was 1,5 % in beide behandelgroepen. De diagnose kanker (gedefinieerd als elke nieuwe maligniteit) was gedurende dit onderzoek respectievelijk 9,4 % versus 9,5 %.

#### Patiënten met chronisch nierlijden

In de "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) (zie rubriek 5.1) waarbij meer dan 9000 patiënten, die behandeld werden met ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg/dag (n = 4650) of met placebo (n = 4620), betrokken waren, waren de veiligheidsprofielen gedurende een mediane follow-up periode van 4,9 jaar vergelijkbaar. In dit onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen wegens een bijwerking vastgelegd. Stopzettingspercentages als gevolg van bijwerkingen waren vergelijkbaar (10,4 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten, 9,8 % bij met placebo behandelde patiënten). De incidentie van myopathie/rabdomyolyse was 0,2 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1 % bij met placebo behandelde patiënten. Opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) traden op bij 0,7 % van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten versus 0,6 % van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4). In dit onderzoek waren er geen statistisch significante verhogingen van de incidentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen, waaronder kanker (9,4 % voor ezetimibe/simvastatine, 9,5 % voor placebo), hepatitis, cholecystectomie of complicaties van galstenen of pancreatitis.

#### Laboratoriumwaarden

In onderzoeken naar gelijktijdige toediening was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$ , opeenvolgend) voor de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten 1,7 %. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestasis gepaard, en keerden na stopzetting van de behandeling of bij voortzetting daarvan naar de uitgangswaarden terug (zie rubriek 4.4).

Klinisch belangrijke verhogingen van het CK ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) werden gezien bij 0,2 % van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten.

#### Postmarketing ervaring

Een duidelijk overgevoeligheidssyndroom is in zeldzame gevallen gemeld met daaronder enkele van de volgende kenmerken: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde erythrocyten bezinkingssnelheid, artritis en artralgie, urticaria, lichtgevoeligheid, koorts, blozen, dyspneu en malaise.

Bij gebruik van statines, waaronder simvastatine, zijn verhogingen van het HbA1c en nuchtere serumglucose gemeld.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van cognitieve stoornis (bijv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie, geheugenstoornis, verwarring) geassocieerd met het gebruik van statine. De meldingen zijn over het algemeen niet ernstig en reversibel bij stopzetting van de statine, met wisselende tijden van begin van de symptomen (1 dag tot jaren) en verdwijnen van de symptomen (mediaan 3 weken).

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Seksuele disfunctie
- Diabetes mellitus: frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose  $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ , BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 Brussel Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### 4.9. Overdosering

##### Combinatie van ezetimibe en simvastatine

Bij overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe (1000 mg/kg) en simvastatine (1000 mg/kg) werd goed verdragen bij acute orale toxiciteit onderzoeken bij muizen en ratten. Bij deze dieren werden geen klinische tekenen van toxiciteit waargenomen. De geschatte orale LD<sub>50</sub> voor beide species was ezetimibe  $\geq$  1000 mg/kg/simvastatine  $\geq$  1000 mg/kg.

##### Ezetimibe

In klinische onderzoeken werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde personen tot maximaal 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie tot maximaal 56 dagen, over het algemeen goed verdragen. Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld; de meeste werden niet geassocieerd met bijwerkingen. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig. Bij dieren werd geen toxiciteit waargenomen na eenmalige orale doses van 5000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3000 mg/kg bij honden.

##### Simvastatine

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld; de hoogst ingenomen dosis was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder restverschijnselen.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere lipidemodificerende middelen, ATC-code: C10BA02.

Ezetimibe/Simvastatine Teva is een lipideverlagend product dat de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen selectief remt en de endogene synthese van cholesterol remt.

##### Werkingsmechanisme

###### *Ezetimibe/simvastatine*

Plasmacholesterol ontstaat door intestinale absorptie en door endogene synthese.

Ezetimibe/Simvastatine Teva bevat ezetimibe en simvastatine, twee lipideverlagende stoffen met complementaire werkingsmechanismen. Ezetimibe/Simvastatine Teva verlaagt een verhoogd totaalcholesterol (totaal-C), LDL-C, apolipoproteïne-B (Apo-B), triglyceriden (TG), en non-high-density-lipoproteïn-cholesterol (non- HDL-C), en verhoogt het high-density-lipoproteïn-cholesterol (HDL-C) door dubbele remming van cholesterolabsorptie en synthese.

###### *Ezetimibe*

Ezetimibe remt de intestinale absorptie van cholesterol. Ezetimibe is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende stoffen (zoals statines, galzuurbindende harsen [resines], fibrinezuurderivaten en plantstanolen). Het moleculaire doelwit van ezetimibe is het steroltransporteiwit, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), dat verantwoordelijk is voor de intestinale opname van cholesterol en fytosterolen.

Ezetimibe concentreert zich in de borstelzoom van de dunne darm en remt daar de absorptie van cholesterol, leidend tot een vermindering van de afgifte van cholesterol uit de darm naar de lever; statines verminderen de cholesterol synthese in de lever en samen zorgen deze verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2-weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie remde ezetimibe de absorptie van cholesterol in de darmen met 54 % vergeleken met placebo.

Een serie preklinische studies werd uitgevoerd om de selectiviteit van ezetimibe voor remming van de cholesterolabsorptie te bepalen. Ezetimibe remde de absorptie van [<sup>14</sup>C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of vetoplosbare vitaminen A en D.

### *Simvastatine*

Na orale inname wordt simvastatine, hetgeen een inactief lacton is, in de lever gehydrolyseerd tot de corresponderende actieve  $\beta$ -hydroxyzuurvorm, hetgeen een krachtige werking heeft in het remmen van HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reductase) is. Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Simvastatine blijkt zowel normale als verhoogde LDL-C concentraties te verlagen. LDL wordt gevormd uit het very-low-density protein (VLDL) en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. Het mechanisme van de LDL-verlagende werking van simvastatine heeft mogelijk te maken met zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor, hetgeen leidt tot een verminderde productie en een verhoogd katabolisme van LDL-C. Apolipoproteïne-B daalt ook aanzienlijk gedurende de behandeling met simvastatine. Daarnaast geeft simvastatine een matige verhoging van het HDL-C en verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen worden de totaal/HDL-C- en LDL/HDL-C-ratio's verlaagd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerde klinische onderzoeken verlaagde ezetimibe/simvastatine het totaal-C, LDL-C, Apo-B, TG en non-HDL-C significant, en verhoogde het significant het HDL-C bij patiënten met hypercholesterolemie.

### *Preventie van cardiovasculaire voorvallen*

Ezetimibe/simvastatine heeft aangetoond grote cardiovasculaire voorvallen te verminderen bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorval.

De "IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial" (IMPROVE-IT) was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek bij 18.144 patiënten die werden geïncludeerd binnen 10 dagen na hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom (ACS, ofwel acuut myocardinfarct [MI], ofwel instabiele angina pectoris [IAP]). Patiënten hadden een LDL-C  $\leq$  125 mg/dl ( $\leq$  3,2 mmol/l) op het moment dat zij ACS vertoonden als ze geen lipide-verlagende therapie hadden gekregen, of  $\leq$  100 mg/dl ( $\leq$  2,6 mmol/l) indien zij wel een lipide-verlagende therapie hadden gekregen. Alle patiënten werden naar een 1:1 ratio gerandomiseerd om ofwel ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067) ofwel simvastatine 40 mg (n=9077) te krijgen en werden gedurende een mediane periode van 6,0 jaar gevolgd.

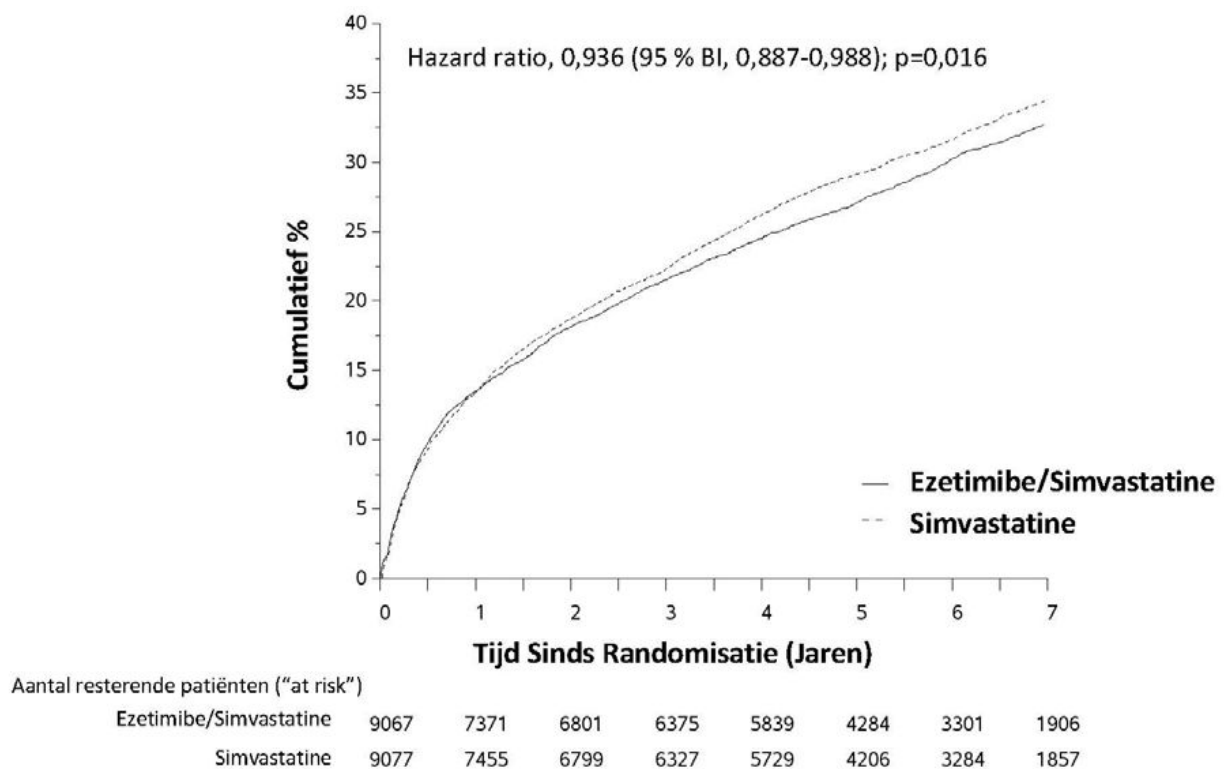
De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar; 76 % was man, 84 % was blank en 27 % was diabeet. De gemiddelde LDL-C-waarde ten tijde van het voorval dat kwalificerend was voor het onderzoek was 80 mg/dl (2,1 mmol/l) voor diegenen die een lipide-verlagende therapie kregen (n=6390) en 101 mg/dl (2,6 mmol/l) voor diegenen die voordien geen lipide-verlagende therapie kregen (n=11.594). Voorafgaand aan de hospitalisatie wegens het kwalificerende ACS-voorval kreeg 34 % van de patiënten een statine-therapie. Na één jaar was het gemiddelde LDL-C voor patiënten die de therapie voortzetten, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) in ezetimibe/simvastatine-groep en 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) in de simvastatine monotherapiegroep. Lipidewaarden werden over het algemeen verkregen bij patiënten die de studiemedicatie handhaafden.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen (MCE; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, gedocumenteerde instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereiste, of elke andere coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing van gerandomiseerde behandeling voorkwam), en niet-fatale beroerte. Het onderzoek toonde aan dat behandeling met ezetimibe/simvastatine een extra voordeel opleverde bij het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, MCE en niet-fatale beroerte vergeleken met simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4 %,  $p=0,016$ ). Het primaire eindpunt kwam voor bij 2572 van de 9067 patiënten (7 jaar Kaplan-Meier [KM] waarde van 32,72 %) in de ezetimibe/simvastatine-groep en bij 2742 van de 9077 patiënten (7 jaar KM-waarde van 34,67 %) in de simvastatine monotherapiegroep (zie figuur 1 en tabel 1). Totale mortaliteit bleef ongewijzigd in deze groep met hoog risico (zie tabel 2).

Er was een algeheel voordeel voor alle beroertes; er was echter een kleine, niet-significante toename in hemorragische beroerte bij de ezetimibe/simvastatinegroep vergeleken met simvastatine alleen (zie tabel 1). Het risico op hemorragische beroerte bij ezetimibe gelijktijdig toegediend met krachtigere statines is in onderzoeken naar langetermijuitkomsten niet geëvalueerd.

Het behandelingseffect van ezetimibe/simvastatine was over het algemeen consistent met de totale resultaten verkregen over vele subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, ras, medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus, baseline lipidewaarden, eerdere statinetherapie, eerdere beroerte en hypertensie.

**Figuur 1: Effect van ezetimibe/simvastatine op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen of niet-fatale beroerte**



**Tabel 2**  
Ernstige coronaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in IMPROVE-IT

Uitkomst	Ezetimibe/ simvastatine	Simvastatine 40 mg <sup>b</sup> (N=9077)	Hazard Ratio (95% BI)	p- waarde
----------	----------------------------	---	--------------------------	--------------

	10/40 mg <sup>a</sup> (N=9067)		n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>	
	n	K-M % <sup>c</sup>					
<b>Primaire samengestelde werkzaamheidseindpunten</b>							
(CV dood, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016	
<b>Secondaire samengestelde werkzaamheidseindpunten</b>							
CHD dood, niet-fataal MI, urgente coronaire revascularisatie na 30 dagen	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016	
MCE, niet-fatale beroerte, dood (alle oorzaken)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035	
CV dood, niet-fataal MI, instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereist, elke revascularisatie, niet-fatale beroerte	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035	
<b>Componenten van primair samengesteld eindpunt en geselecteerde werkzaamheidseindpunten (eerste gebeurtenissen van genoemd voorval op elk moment)</b>							
Cardiovasculaire dood	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997	
Ernstig coronair voorval:							
Niet-fataal MI	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002	
Instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereist	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618	
Coronaire revascularisatie na 30 dagen	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107	
Niet-fatale beroerte	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010	
Alle MI (fatale en niet-fatale)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002	
Alle beroerte (fatale en niet-fatale)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052	
Niet-hemorragische beroerte <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007	
Hemorragische beroerte	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110	
Dood door elke oorzaak	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782	

<sup>a</sup> 6 % werd omhoog getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg.

<sup>b</sup> 27 % werd omhoog getitreerd naar simvastatine 80 mg.

<sup>c</sup> Kaplan-Meier schatting bij 7 jaar.

<sup>d</sup> omvat ischemische beroerte of beroerte van onbepaald type.

### Primaire hypercholesterolemie

In een dubbelblind, placebogecontroleerd, 8 weken durend onderzoek werden 240 patiënten met hypercholesterolemie die al monotherapie met simvastatine kregen en niet op de door de National Cholesterol Education Program (NCEP) aanbevolen LDL-C-streefwaarden (2,6 tot 4,1 mmol/l [100 tot 160 mg/dl]), afhankelijk van de baselinenkenmerken) zaten, gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg of placebo naast hun lopende simvastatinetherapie. Onder de met simvastatine behandelde patiënten die bij baseline niet op hun LDL-C-streefwaarden waren (~80 %), behaalden significant meer patiënten die waren gerandomiseerd naar ezetimibe samen met simvastatine hun LDL-C-streefwaarde aan het eindpunt van de studie vergeleken met patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo samen met simvastatine, 76 % respectievelijk 21,5 %.

De corresponderende LDL-C-verlagingen voor ezetimibe of placebo toegediend samen met simvastatine waren ook significant verschillend (27 % respectievelijk 3 %). Daarnaast verlaagde ezetimibe toegediend met simvastatine het totaal-C, Apo-B en TG significant vergeleken placebo toegediend samen met simvastatine.

In een multicenter, dubbelblind, 24 weken durend onderzoek werden 214 patiënten met diabetes mellitus type 2 die minimaal 3 maanden met thiazolidinedionen (rosiglitazon of pioglitazon) waren

behandeld en minimaal 6 weken met simvastatine 20 mg, met een gemiddeld LDL-C van 2,4 mmol/l (93 mg/dl), gerandomiseerd naar hetzij simvastatine 40 mg of de gelijktijdig toegediende werkzame bestanddelen equivalent aan ezetimibe/simvastatine 10mg/20mg. Ezetimibe/simvastatine 10mg/20mg was significant effectiever dan het verdubbelen van de dosis tot 40 mg voor wat betreft het verlagen van het LDL-C (-21 % respectievelijk 0 %), totaal-C (-14 % respectievelijk -1 %), Apo-B (-14 % respectievelijk -2 %) en non-HDL-C (-20 % respectievelijk -2 %) naast de met simvastatine 20 mg verlaagde waarden. De resultaten van het HDL-C en TG tussen de twee behandelingsgroepen waren niet significant verschillend. De resultaten werden niet beïnvloed door het soort thiazolidinedion waarmee werd behandeld.

De werkzaamheid van de verschillende dosissterktes van ezetimibe/simvastatine (10 mg/10 mg tot 10 mg/80 mg/dag) is aangetoond in een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd 12-weeken durend onderzoek met alle beschikbare doses van ezetimibe/simvastatine en alle relevante doses simvastatine. Als patiënten, die alle doses van ezetimibe/simvastatine hadden gekregen, werden vergeleken met patiënten, die alle doses simvastatine hadden gekregen, verlaagde ezetimibe/simvastatine significant zowel het totaal-C, LDL-C en TG (zie tabel 3), alsmede het Apo-B (-42 % resp. -29 %), het niet-HDL-C (-49 % resp. -34 %) en het C-reactive protein (-33 % resp. -9 %). De effecten van ezetimibe/simvastatine op het HDL-C waren vergelijkbaar met die van simvastatine. Nadere analyse toonde aan dat ezetimibe/simvastatine het HDL-C significant verhoogde vergeleken met placebo.

**Tabel 3**  
**De reactie op ezetimibe/simvastatine bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (gemiddelde<sup>a</sup> % verandering t.o.v. onbehandelde patiënten (baseline<sup>b</sup>))**

Behandeling					
(Dagelijkse Dosis)	N	Totaal-C	LDL-C	HDL-C	TG <sup>a</sup>
Gepoolde gegevens (alle doses ezetimibe/simvastatine) <sup>c</sup>	353	-38	-53	+8	-28
Gepoolde gegevens (alle dosis simvastatine) <sup>c</sup>	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetimibe/simvastatine per dosis					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatine per dosis					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26
<sup>a</sup> Voor triglyceriden, mediane % verandering t.o.v. baseline					
<sup>b</sup> Baseline – patiënten die geen lipideverlagend middel gebruiken					
<sup>c</sup> Ezetimibe/simvastatine, gepoolde doses (10/10-10/80) verlaagde significant het totaal-C, LDL-C, en TG vergeleken met simvastatine en verhoogde significant het HDL-C vergeleken met placebo.					

In een vergelijkbaar opgezette studie waren de resultaten voor alle lipideparameters over het algemeen consistent. In een gepoolde analyse van deze twee studies, was de lipidenrespons op ezetimibe/simvastatine bij patiënten met TG waarden boven of onder 200 mg/dl ongeveer gelijk.



In een multicenter, dubbelblind, gecontroleerd klinisch onderzoek (ENHANCE) werden gedurende 2 jaar 720 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg (n = 357) of simvastatine 80 mg (n = 363). Het primaire doel van de studie was het effect van de ezetimibe/simvastatine combinatietherapie te onderzoeken op de dikte van intima-media van de *arteria carotis* (carotid artery intima-media thickness – IMT) vergeleken met de simvastatine monotherapie. De invloed van deze surrogaatmarker op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld.

Het primaire eindpunt, de verandering in gemiddelde IMT van alle zes carotissegmenten, was tussen de twee behandelingsgroepen niet significant (p = 0,29) verschillend, gemeten met B-mode echografie. Met ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg of simvastatine 80 mg alleen, nam gedurende de 2 jaar van het onderzoek de dikte van de intima-media toe met 0,0111 mm respectievelijk 0,0058 mm (gemiddelde carotis-IMT bij baseline 0,68 mm resp. 0,69 mm).

Ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg verlaagde het LDL-C, totaal-C, Apo B en de TG significant meer dan simvastatine 80 mg. De procentuele verhoging in HDL-C was voor de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar. De voor ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg gemelde bijwerkingen waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel.

Ezetimibe/Simvastatine Teva bevat simvastatine. In twee grootschalige placebogecontroleerde klinische onderzoeken, de “Scandinavian Simvastatin Survival Study” (20-40 mg; n=4444 patiënten) en de “Heart Protection Study” (40 mg; n=20.536 patiënten), werden de effecten van behandeling met simvastatine beoordeeld bij patiënten met een hoog risico op coronaire voorvallen vanwege een bestaande coronaire hartziekte, diabetes, perifere vaatlijden, voorgeschiedenis van beroerte of ander cerebrovasculair lijden. Simvastatine bleek een verlaging te geven van: het risico op totale mortaliteit door vermindering van CHZ-sterfte; het risico op niet-fataal myocardinfarct en beroerte; en de noodzaak tot coronaire en niet-coronaire revascularisatie-procedures.

In de “Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine” (SEARCH) werd het effect beoordeeld van behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) op ernstige vasculaire voorvallen (MVEs: gedefinieerd als fataal CHZ, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatie-procedure) bij 12.064 patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Er was tussen de 2 groepen geen significant verschil in de incidentie van MVEs: simvastatine 20 mg (n = 1553; 25,7 %) versus simvastatine 80 mg (n = 1477; 24,5 %): RR 0,94, 95 %-BI: 0,88-1,01. Het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen gedurende het verloop van het onderzoek was  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. De veiligheidsprofielen waren tussen de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % voor patiënten op simvastatine 80 mg was vergeleken met 0,02 % voor patiënten op 20 mg. Ongeveer de helft van deze myopathiegevallen trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie gedurende elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 %.

### Pediatrijsche patiënten

In een multicenter, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek werden 142 jongens (Tanner-stadium II en hoger) en 106 postmenarchale meisjes van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,2 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) met een baseline-LDL-C waarde tussen 4,1 en 10,4 mmol/l gerandomiseerd naar hetzij ezetimibe 10 mg gelijktijdig toegediend met simvastatine (10, 20 of 40 mg) of simvastatine (10, 20 of 40 mg) als monotherapie gedurende 6 weken, gelijktijdig toegediend ezetimibe en 40 mg simvastatine of 40 mg simvastatine als monotherapie voor de daaropvolgende 27 weken, en open-label gelijktijdig toegediend ezetimibe en simvastatine (10 mg, 20 mg of 40 mg) gedurende de 20 weken daarna.

In week 6 verminderde ezetimibe gelijktijdig toegediend met simvastatine (alle doses) significant het totaal-C (38 % vs 26 %), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39 % vs 27 %) en non-HDL-C (47 % vs 33 %)

vergeleken met simvastatine (alle doses) als monotherapie. De resultaten voor de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar voor TG en HDL-C (-17 % vs -12 % respectievelijk +7 % vs +6 %). In week 33 de resultaten consistent met die van week 6 en significant meer patiënten die ezetimibe en simvastatine 40 mg kregen (62 %) bereikten het volgens NCEP AAP ideale doel (< 2,8 mmol/l [110mg/dL]) voor het LDL-C in vergelijking met diegenen die simvastatine 40 mg kregen (25 %). In week 53, aan het einde van de open-label extensie, handhaafden de effecten op de lipideparameters zich.

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe gelijktijdig toegediend met doses simvastatine hoger dan 40 mg/dag zijn niet onderzocht bij pediatrische patiënten van 10-17 jaar. De werkzaamheid op lange termijn van therapie van ezetimibe bij patiënten jonger dan 17 jaar om de morbiditeit en mortaliteit in de volwassenheid te verminderen, zijn niet onderzocht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ezetimibe/Simvastatine Teva in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### *Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)*

Een dubbelblind, gerandomiseerd, 12 weken durend onderzoek werd verricht bij patiënten met een klinische en/of genotypische HoFH-diagnose. Gegevens werden geanalyseerd uit een subgroep patiënten (n = 14) die bij baseline simvastatine 40 mg kregen. Verhoging van de dosis simvastatine van 40 naar 80 mg (n = 5) gaf een verlaging van het LDL-C van 13 % ten opzichte van de baseline van simvastatine 40 mg. Gezamenlijk toegediende ezetimibe en simvastatine equivalent aan ezetimibe/simvastatine (10 mg/40 mg en 10 mg/80 mg gepoold, n = 9) gaf een vermindering van het LDL-C van 23 % ten opzichte van de baseline van simvastatine 40 mg. Bij deze patiënten die ezetimibe en simvastatine equivalent aan Ezetimibe/Simvastatine Teva (10 mg/80 mg, n = 5) toegediend kregen, werd een LDL-C-verlaging van 29 % ten opzichte van de baseline van simvastatine 40 mg verkregen.

#### *Preventie van ernstige vasculaire voorvallen bij chronisch nierlijden*

De "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) was een multinationalaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd bij 9438 patiënten met chronisch nierlijden, van wie een derde bij baseline gedialyseerd werd. Een totaal van 4650 patiënten werd bestemd voor ezetimibe/simvastatine 10/20 en 4620 voor placebo, en gedurende een mediane tijd van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 62, en 63 % was man, 72 % blank, 23 % diabeet. Voor diegenen die niet gedialyseerd werden, was de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Er waren geen inclusiecriteria voor lipiden. De gemiddelde LDL-C bij baseline was 108 mg/dl. Na één jaar was, ook bij patiënten die geen studiemedicatie meer gebruikten, het LDL-C verminderd met 26 % met betrekking tot placebo door simvastatine 20 mg monotherapie en 38 % door ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg.

De in het SHARP-protocol voorgeschreven primaire vergelijking was een "intention-to-treat" analyse van ernstige vasculaire voorvallen (MVE, gedefinieerd als niet-fataal MI of cardiale dood, beroerte, of een revascularisatieprocedure) alleen bij die patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de groep met ezetimibe/simvastatine (n = 4193) of placebo (4191). Secundaire analyses omvatten hetzelfde samengestelde eindpunt, geanalyseerd voor zowel de volledige cohort die werd gerandomiseerd (bij studiebaseline of op jaar 1) naar ezetimibe/simvastatine (n = 4650) of placebo (n = 4620), als de componenten van dit samengestelde eindpunt.

De primaire eindpuntanalyse liet zien dat ezetimibe/simvastatine het risico op ernstige vasculaire voorvallen significant verminderde (749 patiënten met voorvallen in de placebogroep vs 639 in de ezetimibe/simvastatinegroep) met een relatief-risicoreductie van 16 % (p = 0,001).

Desalniettemin liet deze studieopzet geen aparte bijdrage toe van de monocomponent ezetimibe aan de werkzaamheid om het risico op ernstige vasculaire voorvallen bij patiënten met chronisch nierlijden significant te verminderen.

De afzonderlijke componenten van MVE bij alle gerandomiseerde patiënten staan in tabel 4. Ezetimibe/simvastatine verminderde het risico op beroerte en elke revascularisatie significant, met niet-significante numerieke verschillen ten gunste van ezetimibe/simvastatine voor niet-fatale MI en cardiale dood.

**Tabel 4**  
**Ernstige vasculaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in SHARP<sup>a</sup>**

<b>Resultaat</b>	<b>Ezetimibe/ simvastatine 10 mg/20 mg (N=4650)</b>	<b>Placebo (N=4620)</b>	<b>Risico Ratio (95% BI)</b>	<b>P-waarde</b>
Ernstige vasculaire voorvallen	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Niet-fataal MI	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Cardiale dood	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Alle beroertes	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Niet-hemorragische beroerte	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorragische beroerte	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Alle revascularisaties	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Ernstige atherosclerotische voorvallen ("MAE") <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup> "Intention-to-treat-analyse" voor alle SHARP-patiënten, gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine of placebo, hetzij bij baseline of in jaar 1.

<sup>b</sup> MAE; gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, coronaire dood, niet-hemorragische beroerte of elke revascularisatie.

De absolute vermindering van het LDL-cholesterol verkregen met ezetimibe/simvastatine, was lager bij patiënten met een lager baseline-LDL-C (< 2,5 mmol/l) en patiënten op dialyse bij baseline dan bij de andere patiënten, en de corresponderende risicoverlaging in deze twee groepen waren verminderd.

#### *Aortastenose*

De "Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis" (SEAS)-studie was een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een mediane duur van 4,4 jaar bij 1873 patiënten met asymptomatische aortastenose (AS), gedocumenteerd door Doppler gemeten piekstromsnelheid in de aorta binnen het bereik van 2,5 tot 4,0 m/s. Alleen patiënten die geacht werden geen statine nodig te hebben om het atherosclerotisch cardiovasculair risico te verminderen, mochten deelnemen. Patiënten werden willekeurig 1:1 gerandomiseerd naar placebo of gelijktijdig toegediend ezetimibe 10 mg en simvastatine 40 mg per dag.

Het primaire eindpunt was de samenstelling van ernstige cardiovasculaire voorvallen, bestaand uit cardiovasculaire dood, aortaklepverving, congestief hartfalen als gevolg van progressie van AS, niet-fatale myocardinfarct, coronaire bypassoperatie, percutane coronaire interventie, hospitalisatie wegens instabiele angina, en niet-hemorragische beroerte. De voornaamste secundaire eindpunten waren samengesteld uit subcategorieën van de primaire eindpunten.

Vergeleken met placebo verminderde ezetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen niet significant.

Het primaire eindpunt gebeurde bij 333 patiënten (35,3 %) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 355 patiënten (38,2 %) in de placebogroep (hazard ratio in de ezetimibe/simvastatinegroep 0,96; 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,83 tot 1,12;  $p = 0,59$ ). Aortaklepverving werd verricht bij 267 patiënten (28,3 %) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 278 patiënten (29,9 %) in de placebogroep (hazard ratio 1,00; 95 %-BI 0,84 tot 1,18;  $p = 0,97$ ). In de ezetimibe/simvastatinegroep hadden minder patiënten ischemische cardiovasculaire voorvallen ( $n = 148$ ) dan in de placebogroep ( $n = 187$ ) (hazard ratio 0,78; 95 %-BI 0,63 tot 0,97;  $p = 0,02$ ), met name door het lagere aantal patiënten die een bypassoperatie ondergingen.

Kanker kwam in de ezetimibe/simvastatinegroep vaker voor (105 versus 70,  $p = 0,01$ ). De klinische relevantie van deze waarneming is onzeker omdat in de grotere SHARP-studie het totaal aantal patiënten met elke incidentie kanker (438 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 439 in de placebogroep) niet verschillend was. Daarnaast was in de IMPROVE-IT-studie het totaal aantal patiënten met elke nieuwe maligniteit (853 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 863 in de simvastatinegroep) niet significant verschillend en daarom kon de bevinding van de SEAS-studie niet door SHARP of IMPROVE-IT worden bevestigd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werd geen klinisch significante farmacokinetische interactie gezien wanneer ezetimibe gelijktijdig met simvastatine werd toegediend.

### Absorptie

#### *Ezetimibe/Simvastatine Teva*

Ezetimibe/Simvastatine Teva is bio-equivalent aan gelijktijdig toegediend ezetimibe en simvastatine.

#### *Ezetimibe*

Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar een farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibeglucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) treedt binnen 1 tot 2 uur op voor ezetimibe-glucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld omdat de stof eigenlijk onoplosbaar is in waterige media die geschikt zijn voor injectie.

Gelijktijdige toediening met voedsel (vetrijke of vetarme maaltijden) had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe indien toegediend als 10 mg tabletten.

#### *Simvastatine*

De beschikbaarheid van het  $\beta$ -hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5 % van de dosis te zijn, overeenkomend met uitgebreide hepatische first-pass-extractie. De belangrijkste metabolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het  $\beta$ -hydroxyzuur en daarnaast vier actieve metabolieten.

In verhouding tot de nuchtere toestand werden de plasmaprofielen van zowel actieve als totale remmers niet beïnvloed indien simvastatine direct voor een proefmaaltijd werd toegediend.

### Distributie

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe en ezetimibeglucuronide worden voor 99,7 % respectievelijk 88 tot 92 % aan menselijke plasma-eiwitten gebonden.

#### *Simvastatine*

Zowel simvastatine als het  $\beta$ -hydroxyzuur wordt aan menselijke plasma-eiwitten gebonden (95 %).

De farmacokinetiek van eenmalige en meermalige doses simvastatine liet zien dat er na meermalige toediening geen accumulatie van geneesmiddel optreedt. In alle bovengenoemde farmacokinetische onderzoeken trad de maximale plasmaconcentratie van de remmende stoffen 1,3 tot 2,4 uur na toediening op.

## Biotransformatie

### *Ezetimibe*

Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronideconjugatie (een fase II-reactie) gevolgd door uitscheiding in de gal. Bij alle beoordeelde species is minimaal oxidatief metabolisme (een fase I-reactie) waargenomen. Ezetimibe en ezetimibeglucuronide zijn de belangrijkste uit het geneesmiddel gevormde stoffen die in het plasma zijn waargenomen en vertegenwoordigen ongeveer 10 tot 20 % respectievelijk 80 tot 90 % van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibeglucuronide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische kringloop. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibeglucuronide is ongeveer 22 uur.

### *Simvastatine*

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat *in vivo* gemakkelijk gehydrolyseerd wordt tot het overeenkomstige  $\beta$ -hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het uitgebreide hepatische first-pass-extractie. De extractie in de lever hangt af van de hepatische doorbloeding. De lever is de primaire werkingsplaats, gevolgd door uitscheiding van geneesmiddelequivalenten in de gal. Als gevolg daarvan is de beschikbaarheid van actief geneesmiddel in de systemische circulatie laag.

Na een intraveneuze injectie van de  $\beta$ -hydroxyzuurmetaboliet bedroeg de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur.

## Eliminatie

### *Ezetimibe*

Na orale toediening van  $^{14}\text{C}$ -ezetimibe (20 mg) aan proefpersonen vertegenwoordigde totaal ezetimibe ongeveer 93 % van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78 % respectievelijk 11 % van de toegediende radioactiviteit werd in de feces respectievelijk urine teruggevonden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur was er geen radioactiviteit meer detecteerbaar in het plasma.

### *Simvastatine*

Simvastatinezuur wordt actief opgenomen in de hepatocyten door het transporteiwit OATP1B1.

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

Na een orale dosis radioactief simvastatine bij de mens werd binnen 96 uur 13 % van de radioactiviteit in de urine en 60 % in de feces uitgescheiden. De in de feces teruggevonden hoeveelheid vertegenwoordigt geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden en ook die van niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de  $\beta$ -hydroxyzuurmetaboliet werd gemiddeld slechts 0,3 % van de IV-dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

## Speciale populaties

### *Pediatrische patiënten*

De absorptie en het metabolisme van ezetimibe zijn bij kinderen, adolescenten (10 tot 18 jaar) en volwassenen gelijkwaardig. Op basis van totaal ezetimibe zijn er geen farmacokinetische verschillen tussen adolescenten en volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij de kinderopopulatie < 10 jaar oud. De klinische ervaring bij pediatrie en adolescentie patiënten omvatten patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie (zie rubriek 4.2).

#### *Oudere patiënten*

De plasmaconcentraties van totaal ezetimibe zijn ongeveer tweemaal zo hoog bij ouderen (≥ 65 jaar) als bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongeren die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar (zie rubriek 4.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij onderzoek van 14 dagen met meermalige doses (10 mg/dag) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverfunctiestoornis niet bekend zijn, wordt ezetimibe voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

##### *Ezetimibe*

Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstig nierlijden (n = 8; gemiddelde CrCl ≤ 30 ml/min), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen (n = 9) (zie rubriek 4.2).

Een additionele patiënt in dit onderzoek (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) vertoonde een twaalf maal zo hoge blootstelling aan totaal ezetimibe.

##### *Simvastatine*

In een onderzoek bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min), waren de plasmaconcentraties van de totaal remmers na een eenmalige dosis van een verwante HMG-CoA-reductaseremmer ongeveer twee maal hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

##### *Geslacht*

Bij vrouwen zijn de plasmaconcentraties totaal ezetimibe iets hoger (ongeveer 20 %) dan bij mannen. LDL-C-verlaging en veiligheidsprofiel voor met ezetimibe behandelde mannen en vrouwen zijn vergelijkbaar.

##### *SLCO1B1-polymorfisme*

Dragers van het SLCO1B1-allel (c.521T>C) hebben een lagere OATP1B1-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) aan het meest voorkomende actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120 % bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221 % bij homozygote (CC) dragers ten opzichte van patiënten die het meest algemene genotype (TT) hebben. Het C-allel heeft een frequentie van 18 % onder de Europese patiënten. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Ezetimibe/simvastatine

In onderzoek naar gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine waren de waargenomen toxische effecten in essentie die welke normaliter met statines gepaard gaan. Sommige toxische effecten waren meer uitgesproken dan die welke bij behandeling met statine alleen werden waargenomen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening. In klinische studies traden dergelijke interacties niet op. Myopathie trad bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die verschillende malen hoger waren dan de therapeutische doses bij mensen (ongeveer 20 maal de AUC voor simvastatine en 1800 maal de AUC voor de actieve metaboliet). Er waren geen aanwijzingen dat gelijktijdige toediening van ezetimibe het myotoxische potentieel van simvastatine beïnvloedde.

Bij honden die gelijktijdig ezetimibe en statines kregen toegediend, werd bij blootstelling aan lage doses ( $\leq 1$  maal de AUC bij mensen) enig effect op de lever waargenomen. Er werd een duidelijke toename van leverenzymen (ALAT, ASAT) zonder weefselnecrose gezien. Histopathologisch onderzoek van de lever (hyperplasie van de galwegen, accumulatie van pigment, mononucleaire celfiltratie en kleine hepatocyten) leverde afwijkende leverwaarden op bij honden die gelijktijdig ezetimibe en simvastatine kregen toegediend. Deze veranderingen namen niet toe bij langduriger toediening tot maximaal 14 maanden. Nadat de toediening was gestaakt, werd een algeheel herstel van de leverwaarden waargenomen. Deze bevindingen waren consistent met die welke beschreven werden voor HMG-CoA-remmers of met die welke werden toegeschreven aan de zeer lage cholesterolwaarden die bij de betreffende honden werden bereikt.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een gering aantal misvormingen van het skelet (fusering van caudale wervels, verlaagd aantal caudale wervels) waargenomen.

In een serie *in vivo* en *in vitro* bepalingen vertoonde ezetimibe, alleen of samen met simvastatine, geen genotoxisch potentieel.

### Ezetimibe

Bij dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werd niet vastgesteld dat bepaalde organen gevoelig zouden zijn voor toxische effecten. Bij honden die vier weken lang met ezetimibe ( $\geq 0,03$  mg/kg/dag) werden behandeld, steeg de cholesterolconcentratie in de gal met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek bij honden die tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiasis of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor mensen is niet bekend. Een lithogeen risico in samenhang met het therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Langetermijnonderzoeken met ezetimibe naar carcinogeniteit waren negatief.

Ezetimibe had geen effect op de fertiliteit van mannetjes- of wijfjesratten en bleek bij ratten of konijnen niet teratogeen te zijn noch had het een effect op prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe, in meermalige doses van 1000 mg/kg/dag, passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabarière.

### Simvastatine

Op basis van conventioneel dieronderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit bij herhaalde dosis, genotoxiciteit en carcinogeniteit, zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologisch mechanisme kunnen worden verwacht. Bij de maximaal getolereerde doses bij zowel de rat als het konijn gaf simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effect op de fertiliteit, voortplanting of de neonatale ontwikkeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Natriumcroscarmellose  
Microkristallijne cellulose  
Ascorbinezuur  
Citroenzuur  
Butylhydroxyanisol  
Propylgallaat  
Magnesiumstearaat  
Pigmentmengsel, PB-220001 geel, bevattende: lactosemonohydraat, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Al/PVC/ blisterverpakkingen met aluminiumfolie:

Verpakkingsgrootten:

10mg/10mg - 14, 28, 30, 90, 98, 100 tabletten  
10 mg/20 mg - 28, 30, 50, 90, 98, 100 tabletten  
10 mg/40 mg - 28, 30, 50, 90, 98, 100 tabletten  
10 mg/80 mg - 28, 30, 100 tabletten

HDPE-tablettencontainer met een PP schroefdop:

Verpakkingsgrootten:

10mg/10mg - 30, 100 tabletten  
10 mg/20 mg – 28, 30, 90, 100 tabletten  
10 mg/40 mg – 28, 30, 90 tabletten  
10 mg/80 mg - 30, 100 tabletten

De HDPE-tablettencontainers bevatten een capsule met een droogmiddel. De capsule mag niet uit de tablettencontainer verwijderd worden.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma Belgium N.V.



Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/10 mg Tabletten (blisterverpakking): BE525893  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/10 mg Tabletten (tablettencontainer): BE525902  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg Tabletten (blisterverpakking): BE525911  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg Tabletten (tablettencontainer): BE525920  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/40 mg Tabletten (blisterverpakking): BE525946  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/40 mg Tabletten (tablettencontainer): BE525955  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg Tabletten (blisterverpakking): BE525964  
Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg Tabletten (tablettencontainer): BE525982

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22.02.2018

Datum van verlenging van de vergunning: 20.05.2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste herziening van de tekst: 03/2023.

Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 04/2023.