

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/10 mg tabletten
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/20 mg tabletten
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/40 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.

Hulpstoffen met bekend effect:

	10 mg/10 mg tabletten	10 mg/20 mg tabletten	10 mg/40 mg tabletten
lactose	56,05 mg	121,6 mg	252,7 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

10 mg/10 mg tabletten zien eruit als geelachtig witte, ronde, licht biconvexe tabletten met schuine randen. Tablet diameter 6 mm.

10 mg/20 mg tabletten zien eruit als roze witte, ovale, biconvexe tabletten. Tablet lengte 11 mm, breedte 5,5 mm.

10 mg/40 mg tabletten zien eruit als wit tot bijna witte, biconvexe capsulevormige tabletten. Tablet afmetingen 14 x 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

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

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 2 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ezetimibe/Simvastatin Krka is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor gebruik bij patiënten met HoFH. Patiënten kunnen daarnaast nog andere aanvullende behandelingen krijgen (bv. low-density lipoprotein [LDL]-afereze).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Niet elke dosering is mogelijk met de goedgekeurde sterktes van Ezetimibe/Simvastatin Krka.

Hypercholesterolemie

De patiënt moet op een passend lipideverlagend dieet staan en dit dieet tijdens behandeling met Ezetimibe/Simvastatin Krka voortzetten.

De wijze van toediening is oraal. Het doseringsbereik van Ezetimibe/Simvastatin Krka is 10/10 mg/dag tot en met 10/80 mg/dag 's avonds. De gangbare dosering is 10/20 mg/dag of 10/40 mg/dag, als eenmalige dosis 's avonds. De dosis 10/80 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 lipoprotein 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/Simvastatin Krka moet op individuele basis worden vastgesteld, afgaande op de bekende werkzaamheid van de verschillende sterktes van Ezetimibe/Simvastatin Krka (zie rubriek 5.1, tabel 2) en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie. Eventueel benodigde dosisaanpassingen moeten met tussenpozen van niet minder dan 4 weken worden gedaan. Ezetimibe/Simvastatin Krka kan met of zonder voedsel worden toegediend. De tablet mag niet doormidden gebroken worden.

Patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorval

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie

De aanbevolen startdosering voor patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is Ezetimibe/Simvastatin Krka 10/40 mg/dag 's avonds. De 10/80 mg dosis wordt uitsluitend aanbevolen als het klinische voordeel naar verwachting opweegt tegen de potentiële risico's (zie hierboven: rubrieken 4.3 en 4.4). Ezetimibe/Simvastatin Krka kan worden gebruikt als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) bij deze patiënten of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

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

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 3 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ezetimibe/Simvastatin Krka moet hetzij ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend hars worden ingenomen.

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

Bij patiënten die lipideverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine samen met Ezetimibe/Simvastatin Krka gebruiken, mag de dosis Ezetimibe/Simvastatin Krka niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Behandeling moet onder toezicht van een specialist worden ingesteld.

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

Kinderen < 10 jaar: Ezetimibe/Simvastatin Krka 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.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 5-6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Behandeling met Ezetimibe/Simvastatin Krka wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige (Child-Pugh-score 7-9) of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 ml/min/1,73 m²) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met chronisch nierlijden en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m² is de aanbevolen dosis Ezetimibe/Simvastatin Krka 10/20 mg eenmaal daags 's avonds (zie rubrieken 4.4, 5.1, en 5.2). Hogere doses moeten voorzichtig worden toegediend.

Wijze van toediening

Ezetimibe/Simvastatin Krka wordt oraal toegediend. Ezetimibe/Simvastatin Krka kan 's avonds als een enkele dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 4 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Actieve leverziekte of onverklaarde persisterende verhoging van serumtransaminasen.
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening met gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Bij patiënten met HoFH die lomitapide gelijktijdig met doseringen > 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatin Krka gebruiken (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rhabdomyolyse

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

Ezetimibe/Simvastatin Krka bevat simvastatine. Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase veroorzaakt simvastatine soms myopathie, wat zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een creatinekinase (CK) hoger dan 10x de bovenste waarde van het normale bereik (ULN). Soms neemt myopathie de vorm aan van rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, en in zeer zeldzame gevallen is deze fataal geweest. De kans op myopathie neemt toe bij een hoge mate 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/rhabdomyolyse voor simvastatine dosisafhankelijk. In een database van klinisch onderzoek waarin 41.413 patiënten met simvastatine werden behandeld waarvan er 24.747 (dat is ongeveer 60 %) deelnamen aan onderzoeken met een mediane follow-up van minstens vier 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 % versus 0,02 % voor patiënten op 20 mg/dag. Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 % (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het risico op myopathie is bij patiënten die ezetimibe/simvastatine 10/80 mg gebruiken groter dan met andere statinegebaseerde therapieën met een vergelijkbare LDL-C-verlaging. Daarom moet de dosis 10/80 mg van ezetimibe/simvastatine 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 als de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's. Bij patiënten die ezetimibe/simvastatine 10/80 mg gebruiken en die een middel nodig hebben dat interacties geeft, moet een lagere dosis van ezetimibe/simvastatine of een alternatieve statinegebaseerde therapie met minder kans op geneesmiddelinteracties worden gebruikt.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 5 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(zie hieronder Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van geneesmiddelinteracties te verminderen en rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

In het IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) werden 18.144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorval 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 rhabdomyolyse was 0,1 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,2 % voor simvastatine, waarbij rhabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of –pijn met een serum CK \geq 10 maal ULN 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 10/20 mg/dag (n = 4650) of placebo (n = 4620) (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van myopathie 0,2 % voor Ezetimibe/Simvastatin Krka en 0,1 % voor placebo (zie rubriek 4.8).

In een klinische studie waarin patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten zijn 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/Simvastatin Krka aan Aziatische patiënten en moet de laagst benodigde dosering gebruikt worden.

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/Simvastatin Krka moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Verminderde functie van transporteiwitten

Verminderde functie van OATP transporteiwitten in de lever kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur en het risico op myopathie en rhabdomyolyse doen verhogen. Verminderde functie kan zich voordoen als 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 % bedraagt. Het overeenkomstige risico is 0,3 % bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Waar beschikbaar zou genotypering voor de aanwezigheid van het C-allel moeten worden overwogen als deel van de voordelen/risicobeoordeling voor het voorschrijven van 80 mg simvastatine aan individuele patiënten en hoge doses zou voorkomen moeten worden bij degenen die drager zijn van het CC-genotype. Echter, de afwezigheid van dit gen tijdens de genotypering sluit niet uit dat myopathie nog steeds kan voorkomen.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 6 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 het dan moeilijk is de waarde te interpreteren. Als het CK bij baseline significant is verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór de behandeling

Alle patiënten die op Ezetimibe/Simvastatin Krka worden ingesteld of van wie de dosis Ezetimibe/Simvastatin Krka wordt verhoogd, moeten worden geïnformeerd over het risico op myopathie en moeten worden aangespoord 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 instelling van de behandeling worden gemeten:

- ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar)
- vrouwelijk geslacht
- nierfunctiestoornis
- 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. Als een patiënt eerder op een fibraat of een statine een spieraandoening heeft gehad, moet behandeling met elk statinebevattend product (zoals Ezetimibe/Simvastatin Krka) altijd met voorzichtigheid worden ingesteld. Als het CK significant ten opzichte van de baseline is verhoogd ($>5 \times \text{ULN}$), moet de behandeling niet worden ingesteld.

Tijdens de behandeling

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

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 serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling (zie rubriek 4.8).

Als de symptomen verdwijnen en het CK normaliseert, kan hernieuwde toediening van Ezetimibe/Simvastatin Krka of instelling van een ander statinebevattend product in de laagste dosis worden overwogen, met zorgvuldige controle.

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 aanbevolen omdat deze nuttig kunnen zijn voor het signaleren van subklinische gevallen van myopathie. Maar er is geen zekerheid dat dergelijke controles myopathie voorkomen.

Enkele dagen voor electieve ingrijpende chirurgie of indien een ernstige medische of chirurgische omstandigheid dat noodzakelijk maakt, moet de behandeling met Ezetimibe/Simvastatin Krka tijdelijk worden stopgezet.

Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van geneesmiddelinteracties te verminderen (zie ook rubriek 4.5)

De kans op myopathie en rhabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatin Krka en krachtige CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten), en ook ciclosporine, danazol en gemfibrozil. Het gebruik van deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Door de aanwezigheid van simvastatine in Ezetimibe/Simvastatin Krka is de kans op myopathie en rhabdomyolyse ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik met andere fibraten, lipideverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine of bij gelijktijdig gebruik van amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem met bepaalde doses Ezetimibe/Simvastatin Krka (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Het risico op myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse, kan ook toenemen door gelijktijdige toediening van fusidinezuur en Ezetimibe/Simvastatin Krka. Bij patiënten met HoFH kan dit risico toenemen door gelijktijdig gebruik van lomitapide en Ezetimibe/Simvastatin Krka (zie rubriek 4.5).

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatin Krka met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, 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/Simvastatin Krka tijdens die behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatin Krka met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van pompelmoessap en Ezetimibe/Simvastatin Krka moet worden vermeden.

Ezetimibe/Simvastatin Krka mag niet worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van de fusidinezuur behandeling. Bij patiënten waar het gebruik van systemische fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de statine behandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van fusidinezuur behandeling. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie namen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen onmiddellijk als ze symptomen van spierzwakte, pijn of gevoeligheid ervaren.

Statinetherapie mag worden geherintroduceerd zeven dagen na de laatste dosis van fusidinezuur.

In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatin Krka en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 8 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatin Krka in hogere doses dan 10/20 mg per dag met lipideverlagende doses (≥ 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).

Gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rhabdomyolyse; in monotherapie kunnen beide middelen myopathie veroorzaken.

In een klinisch onderzoek (mediane opvolgtijd 3,9 jaar) bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met LDL-C-gehalten die goed onder controle waren, 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 (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur). Daarom moeten artsen die combinatietherapie met simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine overwegen, de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en patiënten nauwgezet controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, met name tijdens de eerste therapiemaanden en als de dosis van één van beide middelen verhoogd wordt.

Daarnaast werd in dit onderzoek vastgesteld dat de incidentie van myopathie ongeveer 0,24 % bedroeg bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gebruikten, in vergelijking met 1,24 % bij patiënten van Chinese afkomst die gelijktijdig simvastatine 40 mg, of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg en nicotinezuur met gemodificeerde vrijgifte/laropirant 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/Simvastatin Krka met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

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

Gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatin Krka in doses hoger dan 10/20 mg/dag met amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem moet worden vermeden. Bij patiënten met HoFH moet het gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 gebruiken waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met Ezetimibe/Simvastatin Krka, met name hogere doses Ezetimibe/Simvastatin Krka, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben. Wanneer Ezetimibe/Simvastatin Krka samen 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, bv. diltiazem, wordt een maximumdosis van 10/20 mg Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 (bijvoorbeeld 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/Simvastatin Krka mag niet hoger zijn

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 9 of 37
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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/Simvastatin Krka samen met fibraten zijn niet onderzocht. Het risico op myopathie is verhoogd als simvastatine samen met fibraten (vooral gemfibrozil) wordt gebruikt.

Daarom is gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatin Krka met gemfibrozil gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gelijktijdige toediening 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 Inegy 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 ezetimibe gelijktijdig met simvastatine kregen, zijn opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ($\geq 3x$ ULN) waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bij de IMPROVE-IT studie werden 18.144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS vooraf gerandomiseerd naar Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 ($\geq 3 x$ ULN) 2,5 % voor Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 10/20 mg/dag (n = 4650) of placebo (n = 4620) (mediane follow-up 4,9 jaar) was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen ($> 3 X$ ULN) 0,7 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,6 % voor placebo (zie rubriek 4.8).

Aanbevolen wordt vóór instelling van de behandeling met Ezetimibe/Simvastatin Krka de leverfunctie te controleren en ook daarna als dat klinisch geïndiceerd is. Bij patiënten bij wie de dosis naar 10/80 mg wordt verhoogd, moet een bijkomende levertest worden uitgevoerd vóór titratie, 3 maanden na titratie naar de dosis 10/80 mg en periodiek daarna (bv. 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. Als de transaminasespiegels een stijgende tendens vertonen, met name als deze stijgen tot een niveau van $3x$ ULN en persisteren, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet. Let op dat het ALT met spieren kan samenhangen; als het ALT en CK gelijktijdig stijgen, kan dit op myopathie wijzen (zie hierboven *Myopathie/rhabdomyolyse*).

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

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 10 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens behandeling met Ezetimibe/Simvastatin Krka, onderbreek dan direct de behandeling. Als er geen andere oorzaak gevonden wordt, herstart Ezetimibe/Simvastatin Krka dan niet.

Ezetimibe/Simvastatin Krka moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren.

Leverfunctiestoornis

Vanwege het onbekende effect van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis, wordt Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 een statine 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/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en 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 menstratiecyclus bij de meisjes. Maar de effecten van ezetimibe gedurende een behandelingsperiode > 33 weken op de groei en seksuele rijping zijn 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 voor vermindering van de morbiditeit en mortaliteit in de volwassenheid is niet onderzocht.

Fibraten

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

Anticoagulantia

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Als Ezetimibe/Simvastatin Krka aan warfarine, een andere coumarine-anticoagulans of fluindion wordt toegevoegd, 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 afname van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt interstitiële longziekte heeft gekregen, moet de behandeling met Ezetimibe/Simvastatin Krka worden gestaakt.

Ezetimibe/Simvastatin Krka bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

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 transportroutes (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 rhabdomyolyse, is bij gelijktijdige toediening van simvastatine met fibraten verhoogd. 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). Gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Onder invloed van fibraten kan de uitscheiding van cholesterol in de gal toenemen, wat tot cholelithiasis kan leiden. In een preklinisch onderzoek bij honden verhoogde ezetimibe de concentratie cholesterol in de galblaas (zie rubriek 5.3). Hoewel de relevantie van deze preklinische bevinding voor mensen onbekend is, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatin Krka 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).

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 12 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Geneesmiddelinteracties die gepaard gaan met een verhoogd risico op myopathie/rhabdomyolyse

Interagerend middel	Aanbeveling
Krachtige CYP 3 A4-remmers, bv. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycine Clarithromycine Telitromycine HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Gecontra-indiceerd met Ezetimibe/Simvastatin Krka
Andere fibraten Fusidinezuur	Niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatin Krka
Niacine (≥ 1 g/dag)	Voor Aziatische patiënten niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatin
Amiodaron Amlodipine Verapamil Diltiazem Niacine (≥ 1 g/dag) Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 10/20 mg Ezetimibe/Simvastatin Krka daags
Lomitapide	Bij patiënten met HoFH, niet meer dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatin Krka per dag
Daptomycine	Tijdelijk stoppen met ezetimibe/simvastatine moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4)
Ticagrelor	Doses hoger dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatin Krka per dag worden niet aanbevolen
Pompelmoessap	Vermijd pompelmoessap bij gebruik van Ezetimibe/Simvastatin Krka

Effecten van andere geneesmiddelen op ezetimibe/simvastatine

Ezetimibe/simvastatine

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 13 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Niacine: in een onderzoek bij 15 gezonde volwassenen gaf gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine (10/20 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 2 dagen lang en 2000 mg 5 dagen lang 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 absorptie wordt niet klinisch significant geacht.

Colestyramine: gelijktijdige toediening met 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/Simvastatin Krka aan colestyramine kan door deze interactie worden afgezwakt (zie rubriek 4.2).

Ciclosporine: in een onderzoek bij 8 patiënten na een niertransplantatie met een creatinineklaring > 50 ml/min die stabiel op ciclosporine waren ingesteld, gaf een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe een verhoging van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe met een factor 3,4 (bereik 2,3 – 7,9) 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 meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine, 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 12 gezonde proefpersonen leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde verhoging van 15 % van de AUC van ciclosporine (bereik 10 % afname tot 51 % toename) versus een eenmalige dosis 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/Simvastatin Krka 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, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatin Krka met gemfibrozil is gecontra-indiceerd en met andere fibraten niet aanbevolen (zie rubrieken 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 tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve β -hydroxyzuurmetaboliet) met een factor van meer dan 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 14 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Gelijktijdig gebruik van simvastatine met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv- proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, 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/Simvastatin Krka tijdens de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatin Krka 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: bij gelijktijdige toediening van simvastatine en fluconazol zijn zeldzame gevallen van rhabdomyolyse gemeld (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine: bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met Ezetimibe/Simvastatin Krka is het risico op myopathie/rhabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik met ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA-reductaseremmers te verhogen. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur komt waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol: bij gelijktijdige toediening van danazol met Ezetimibe/Simvastatin Krka neemt het risico op myopathie en rhabdomyolyse toe, 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-pathway en/of OATP1B1 (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Fusidinezuur: het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (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 wordt geacht, moet simvastatine behandeling worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Amiodaron: bij gelijktijdige toediening van amiodaron met simvastatine is het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd (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 Ezetimibe/Simvastatin Krka bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amiodaron krijgen niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag.

Calciumantagonisten

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 15 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Verapamil: het risico op myopathie en rhabdomyolyse 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 Ezetimibe/Simvastatin Krka bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag.

Diltiazem: het risico op myopathie en rhabdomyolyse 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 Ezetimibe/Simvastatin Krka bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag.

Amlodipine: patiënten op amlodipine die gelijktijdig met simvastatine worden behandeld hebben een hoger risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek gaf gelijktijdige toediening van amlodipine een verhoging van de concentratie simvastatinezuur met een factor 1,6. Daarom mag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen de dosis Ezetimibe/Simvastatin Krka niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag.

Lomitapide: Het risico op myopathie en rhabdomyolyse kan toenemen door gelijktijdige toediening van lomitapide met simvastatine (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten met HoFH die gelijktijdig met lomitapide worden behandeld moet daarom de dosis Ezetimibe/Simvastatin Krka niet hoger zijn dan 10/40 mg/dag.

Matige remmers van CYP3A: Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met Ezetimibe/Simvastatin Krka, met name hogere doses Ezetimibe/Simvastatin Krka, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, 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, kunnen 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 elbasvir en grazoprevir, 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) grapefruitsap 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/Simvastatin Krka worden vermeden.

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

Rifampicine: omdat rifampicine een krachtige inductor van CYP3A4 is, kan bij patiënten die langdurig met rifampicine (bv. voor behandeling van tuberculose) worden behandeld, de werkzaamheid van simvastatine verminderd zijn. In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 16 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vrijwilligers was het oppervlak onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor simvastatinezuur bij gelijktijdige toediening met rifampicine met 93 % verminderd.

Niacine: er zijn gevallen van myopathie/rhabdomyolyse waargenomen bij gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doses (≥ 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).

Effect van Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 deze gemetaboliseerd worden door cytochroom-P450-1A2, -2D6, -2C8, -2C9 en -3A4 of N-acetyltransferase.

Anticoagulantia: gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg 1dd) 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/Simvastatin Krka aan warfarine, een ander coumarineanticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (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/Simvastatin Krka wordt ingesteld; in de beginfase van de therapie moet dit vaak genoeg worden herhaald om er zeker van te zijn dat de protrombinetijd niet in belangrijke mate veranderd is. 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 Ezetimibe/Simvastatin Krka wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine is niet gepaard gegaan met bloeding of met verandering van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 17 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Atherosclerose is een chronisch proces; normaliter zal stopzetting van de lipideverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap weinig invloed hebben op het langetermijnsrisico van primaire hypercholesterolemie.

Ezetimibe/simvastatine

Ezetimibe/Simvastatin Krka is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de toepassing van Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 verricht. 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 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/Simvastatin Krka niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of die vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met Ezetimibe/Simvastatin Krka moet worden opgeschort voor zolang de zwangerschap duurt of tot 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/Simvastatin Krka is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. In onderzoek bij ratten bleek dat ezetimibe in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is onbekend of de werkzame bestanddelen van ezetimibe/simvastatine bij mensen in de moedermelk worden 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).

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 18 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

- 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 ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel.

Ezetimibe/Simvastatin Krka (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine equivalent aan Ezetimibe/Simvastatin Krka) is in klinisch onderzoek beoordeeld op veiligheid bij ongeveer 12.000 patiënten. De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die met Ezetimibe/Simvastatin Krka werden behandeld (N= 2404) en met een hogere incidentie dan placebo (N = 1340) , bij patiënten behandeld met ezetimibe/simvastatine (n = 9.595) en met een hogere incidentie dan alleen toegediende statines (n = 8.883) in klinische onderzoeken met ezetimibe of simvastatine en/of gemeld uit postmarketinggebruik met ezetimibe/simvastatine of ezetimibe of simvastatine. Deze reacties zijn weergegeven in Tabel 1 per systeem/orgaanklasse en per frequentie.

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1
Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	trombocytopenie; anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	anafylaxie
Niet bekend	overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Soms	slaapstoornis; insomnia
Niet bekend	depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	duizeligheid; hoofdpijn; paresthesie

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Niet bekend	perifere neuropathie; geheugenstoornis; myasthenia gravis
Oogaandoeningen	
Zelden	gezichtsvermogen wazig; gezichtsvermogen afgenomen
Niet bekend	oculaire myasthenie
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	opvliegers; hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	hoest; dyspneu; interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)
Maag-darmstelselaandoeningen	
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
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	hepatitis/geelzucht; fataal en niet-fataal leverfalen; cholelithiasis; cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	pruritus; uitslag; urticaria
Zelden	lichenoides geneesmiddelenerupties
Niet bekend	alopecia; erythema multiforme; angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
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)**
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden	gynaecomastie
Niet bekend	erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	asthenie; borstpijn; vermoeidheid; malaise; perifeer oedeem
Niet bekend	pijn
Onderzoeken	
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

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 serumcreatinenkinase, 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 (10-17 jaar) patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 248), zijn verhogingen van het ALT en/of AST ($\geq 3X$ ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3 % (4 patiënten) van de ezetimibe/simvastatinepatiënten tegen 2 % (2 patiënten) in de groep met simvastatine monotherapie; deze getallen waren respectievelijk 2 % (2 patiënten) en 0 % voor verhoging van het CPK ($\geq 10X$ 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 of met ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067; waarvan 6 % omhoog werd getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg) of 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 Ezetimibe/Simvastatin Krka behandelde patiënten en 10,1 % bij met simvastatine behandelde patiënten. De incidentie van myopathie was 0,2 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1 % bij met simvastatine behandelde patiënten, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of –pijn met een serum CK ≥ 10 maal ULN of twee opeenvolgende observaties van CK ≥ 5 en <10 maal ULN. De incidentie van rhabdomyolyse was 0,1 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,2 % voor simvastatine, waarbij rhabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of –pijn met een serum CK ≥ 10 maal ULN met bewijs van nierschade, ≥ 5 maal ULN en <10 maal ULN bij twee opeenvolgende gevallen met bewijs van nierschade of CK ≥ 10.000 IE/l zonder bewijs van nierschade. De incidentie van opeenvolgende verhogingen van de transaminases ($\geq 3 \times$ 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 % tegen 3,5 % van de patiënten toegewezen aan respectievelijk ezetimibe/simvastatine en simvastatine. De incidentie van hospitalisatie wegens cholecystectomie was 1,5 % in beide behandelgroepen. De diagnose van kanker (gedefinieerd als elke nieuwe maligniteit) gedurende dit onderzoek was respectievelijk 9,4 % versus 9,5 %.

Patiënten met chronisch nierlijden

In de Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (zie rubriek 5.1) waarin meer dan 9000 patiënten die werden behandeld met ezetimibe/simvastatine 10/20 mg/dag (n = 4650) of placebo (n = 4620), waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar tijdens een mediane follow-up van 4,9 jaar. In het onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen wegens een bijwerking vastgelegd.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 21 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Stopzettingen 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/rhabdomyolyse was 0,2 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1 % bij met placebo behandelde patiënten. Opeenvolgende verhogingen van de transaminasen (> 3X ULN) traden op bij 0,7% van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten tegen 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 onderzoek naar gelijktijdige toediening was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminasen (ALT en/of AST \geq 3x 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 x ULN) werden bij 0,2 % van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten gezien.

Postmarketing ervaring

Een klaarblijkelijk overgevoeligheidssyndroom met enige van de volgende kenmerken is in zeldzame gevallen gemeld: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde ESR, artritis en artralgie, urticaria, lichtgevoeligheid, koorts, roodheid, dyspneu en malaise.

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

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

De volgende aanvullende 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 mmol/l, BMI > 30 kg/m², 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 22 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Ezetimibe/simvastatine

Bij overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe (1000 mg/kg) en simvastatine (1000 mg/kg) werd in onderzoek naar acute toxiciteit met orale doses bij muizen en ratten goed verdragen. Bij deze dieren werden geen klinische tekenen van toxiciteit waargenomen. De geschatte orale LD50 voor beide species was ezetimibe \geq 1000 mg/kg/simvastatine \geq 1000 mg/kg.

Ezetimibe

In klinisch onderzoek werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen 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 gingen niet met bijwerkingen gepaard. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig. Bij dieren werd na eenmalige orale doses tot 5000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3000 mg/kg bij honden geen toxiciteit waargenomen.

Simvastatine

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Ezetimibe/Simvastatin Krka (ezetimibe/simvastatine) 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

Cholesterol komt door intestinale absorptie en endogene synthese in het plasma. Ezetimibe/Simvastatin Krka bevat ezetimibe en simvastatine, twee lipideverlagende stoffen met complementaire werkingsmechanismen. Ezetimibe/Simvastatin Krka verlaagt een verhoogd totaalcholesterol (totaal-C), LDL-C, apolipoproteïne-B (Apo-B), triglyceriden (TG), en non-high-density-lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C), en verhoogt het high-density-lipoprotein-cholesterol (HDL-C) door dubbele remming van de absorptie en de synthese van cholesterol.

Ezetimibe

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 23 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Ezetimibe lokaliseert zich in de borstelzoom van de dunne darm en remt daar de absorptie van cholesterol, waardoor de darm minder cholesterol aan de lever afgeeft; statines verminderen de cholesterol synthese in de lever en samen zorgen deze twee verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2 weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie werd de absorptie van cholesterol in de darmen door ezetimibe met 54 % geremd vergeleken met placebo.

In een serie preklinische studies is de selectiviteit van ezetimibe voor remming van de cholesterolabsorptie bepaald. Ezetimibe remde de absorptie van [¹⁴C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of vetoplosbare vitaminen A en D.

Simvastatine

Na orale inname wordt simvastatine, dat een onwerkzaam lacton is, in de lever gehydrolyseerd tot de overeenkomstige actieve bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Simvastatine blijkt zowel een normaal als een verhoogd LDL-C te verlagen. LDL wordt uit het very-low-density protein (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. De LDL-verlagende werking van simvastatine houdt mogelijk verband met zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor, met een verminderde productie en een verhoogd katabolisme van LDL-C tot gevolg. Ook het apolipoproteïne-B wordt bij behandeling met simvastatine aanzienlijk verlaagd. 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 gecontroleerd klinisch onderzoek gaf ezetimibe/simvastatine bij patiënten met hypercholesterolemie een significante verlaging van het totaal-C, LDL-C, Apo-B, TG en non-HDL-C, en een verhoging van het HDL-C.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Van ezetimibe/simvastatine is bewezen dat het grote cardiovasculaire voorvallen verminderd bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorval.

De IMPROVE-IT studie was een, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd multicenteronderzoek bij 18.144 patiënten die werden ingesloten binnen 10 dagen na hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom (ACS; of acuut myocardinfarct [MI] of instabiele angina pectoris [IAP]). Patiënten hadden een LDL-C \leq 3,2 mmol/l (\leq 125 mg/dl) op het moment dat zij ACS vertoonden indien zij geen lipideverlagende therapie kregen, of \leq 2,6 mmol/l (\leq 100 mg/dl) indien zij wel een lipideverlagende therapie kregen. Alle patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar of

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 24 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067) of simvastatine 40 mg (n=9077) en gevolgd voor een mediane periode van 6,0 jaar.

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

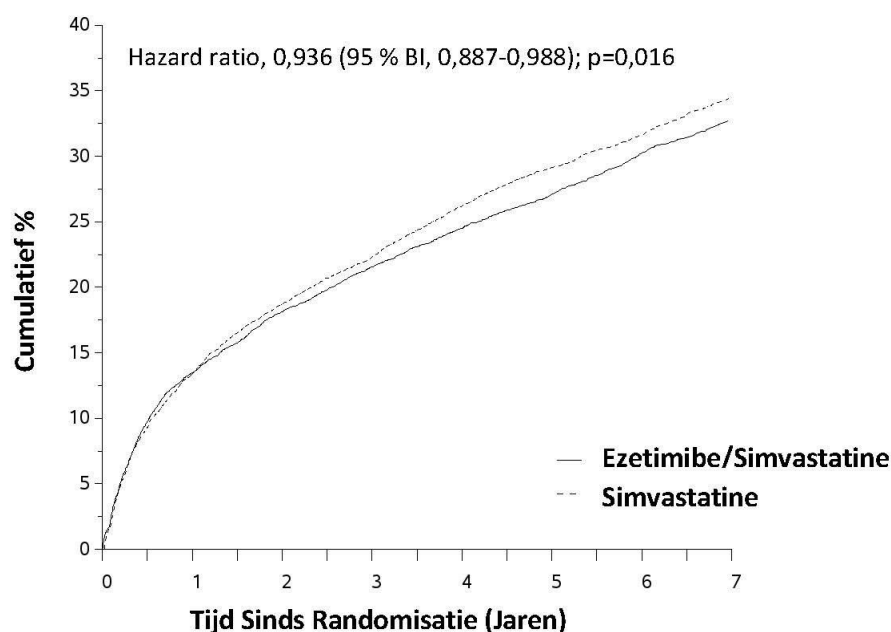
Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen ('major coronary events' [MCE]; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie wegens gedocumenteerde instabiele angina pectoris, of elke coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing aan 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/Simvastatin Krka-groep en bij 2742 van de 9077 patiënten (7 jaar KM-waarde van 34,67 %) in de groep behandeld met alleen simvastatine (zie figuur 1 en tabel 21). 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 2). In onderzoeken naar langetermijntoekomst is het risico op hemorragische beroerte bij ezetimibe gelijktijdig toegediend met krachtigere statines niet onderzocht.

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

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Aantal resterende patiënten ("at risk")

Ezetimibe/Simvastatine	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatine	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabel 2

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

Uitkomst	Ezetimibe/simvastatine 10/40 mg^a		Simvastatine 40 mg^b		Hazard Ratio (95 % BI)	p-waarde
	(N=9067)		(N=9077)			
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primaire samengestelde werkzaamheidseindpunt						
(CV dood, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Secundaire samengestelde Werkzaamheidseindpunten						
CHZ 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
Componenten van primair samengesteld eindpunt en geselecteerde werkzaamheidseindpunten (eerste gebeurtenissen van genoemd voorval op elk moment)						

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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
Hospitalisatie vereisende instabiele angina pectoris	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 beroertes (fatale en niet-fatale)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Niet-hemorragische beroerte ^d	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 willekeurige oorzaak	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 % werd omhoog getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg.

^b 27 % werd omhoog getitreerd naar simvastatine 80 mg.

^c Kaplan-Meier schatting bij 7 jaar.

^d 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 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) hadden gehaald, gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg of placebo naast eerder ingestelde therapie met simvastatine. Van de met simvastatine behandelde patiënten die bij baseline niet op hun LDL-C-streefwaarden waren (~80 %), bereikten significant meer patiënten die aan ezetimibe samen met simvastatine waren toegewezen hun LDL-C-streefwaarden bij het eindpunt van de studie dan patiënten die waren toegewezen aan placebo samen met simvastatine, 76 % respectievelijk 21,5 %.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 27 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De corresponderende LDL-C-verlagingen voor ezetimibe of placebo samen met simvastatine waren ook significant verschillend (27 % respectievelijk 3 %). Daarnaast gaf ezetimibe samen met simvastatine een significante verlaging van het totaal-C, Apo-B en TG versus placebo samen met simvastatine.

In een dubbelblind, 24 weken durend multicenteronderzoek 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 waren behandeld, 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/Simvastatin Krka 10/20.

Ezetimibe/simvastatine 10/20 gaf een significant effectievere verlaging van het LDL-C (-21 % respectievelijk 0 %), totaal-C (-14 % respectievelijk -1 %), Apo-B (-14 % respectievelijk 2 %) en non-HDL-C (-20 % respectievelijk -2 %) tot onder de met simvastatine 20 mg waargenomen verlaagde waarden dan verdubbeling van de dosis simvastatine naar 40 mg. Er waren geen significante verschillen tussen de resultaten voor het HDL-C en TG tussen de twee behandelingsgroepen. De resultaten werden niet beïnvloed door de soort thiazolidinedion waarmee werd behandeld.

De werkzaamheid van verschillende dosissterktes van Ezetimibe/Simvastatin Krka (10/10 tot 10/80/dag) is aangetoond in een dubbelblind, placebogecontroleerd 12-weeks multicenteronderzoek met alle beschikbare doses Ezetimibe/Simvastatin Krka en alle relevante doses simvastatine. Als patiënten die alle doses Ezetimibe/Simvastatin Krka kregen werden vergeleken met hen die alle doses simvastatine kregen, gaf Ezetimibe/Simvastatin Krka een significante verlaging van het totaal-C, LDL-C en TG (zie tabel 3) en van Apo-B (-42 % resp. -29 %), niet-HDL-C (-49 % resp. -34 %) en C-reactive proteïn (-33 % resp. -9 %). De effecten van Ezetimibe/Simvastatin Krka op het HDL-C waren vergelijkbaar met die van simvastatine. Uit nadere analyse bleek dat Ezetimibe/Simvastatin Krka het HDL-C in vergelijking met placebo significant verhoogde.

Tabel 3

De reactie op Ezetimibe/Simvastatin Krka bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (gemiddelde^a % verandering t.o.v. onbehandelde baseline^b)

Behandeling (dagelijkse dosis)	N	Totaal-C	LDL-C	HDL-C	TG ^a
Gepoolde gegevens (alle doses Ezetimibe/Simvastatin Krka) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Gepoolde gegevens (alle doses simvastatine) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe 10 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

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

80 mg	87	-32	-46	+11	-26
-------	----	-----	-----	-----	-----

^a Voor triglyceriden, mediane % verandering t.o.v. baseline

^b Baseline – gebruikt geen lipideverlagend middel

^c Ezetimibe/simvastatine, gepoolde doses (10/10-10/80) gaf een significante verlaging van het totaal-C, LDL-C, en TG versus simvastatine en een significante verhoging van het HDL-C versus placebo.

In een overeenkomstig opgezette studie waren de resultaten voor alle lipideparameters over het algemeen consistent. In een gepoolde analyse van deze twee studies waren de effecten van ezetimibe/simvastatine op de lipiden bij patiënten met TG boven of onder 2,28 mmol/l (200 mg/dl) ongeveer gelijk.

In een dubbelblind, gecontroleerd klinisch multicenteronderzoek (ENHANCE) werden 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) gedurende 2 jaar. Het primaire doel van de studie was het effect van combinatietherapie met ezetimibe/simvastatine te onderzoeken op de dikte van intima-media van de a. carotis (carotid artery intima-media thickness – IMT) versus simvastatine monotherapie. De invloed van deze surrogaatmarker op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld.

Het primaire eindpunt, 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 IMT toe met 0,0111 mm resp. 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 sterker 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 pasten bij het bekende veiligheidsprofiel.

Ezetimibe/Simvastatin Krka bevat simvastatine. In twee grootschalige placebogecontroleerde klinische onderzoeken, de Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; n = 4.444 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 events 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-ingrepen.

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 (major vascular events – MVEs: gedefinieerd als fataal CHZ, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatie-ingreep) 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 over de looptijd van het onderzoek was 0,35 ± 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 versus 0,02 % voor patiënten op 20 mg. Ongeveer de helft van

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 29 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

deze myopathiegevallen trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 %.

Pediatische 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 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 gaf ezetimibe gelijktijdig toegediend met simvastatine (alle doses) een significante vermindering van het totaal-C (38 % vs 26 %), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39 % vs 27 %) en non-HDL-C (47 % vs 33 %) versus simvastatine (alle doses) alleen. De resultaten voor de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar voor TG en HDL-C (-17 % vs -12 % respectievelijk +7 % vs +6 %). In week 33 pasten de resultaten bij die van week 6; significant meer patiënten die ezetimibe en simvastatine 40 mg kregen (62 %) bereikten het volgens NCEP AAP ideale doel (< 2,8 mmol/l voor het LDL-C in vergelijking met hen die simvastatine 40 mg kregen (25 %). In week 53, aan het einde van de open-label extensie, hielden de effecten op de lipideparameters aan.

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe gelijktijdig toegediend met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij pediatische patiënten van 10-17 jaar niet onderzocht. De werkzaamheid op lange termijn van therapie met 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/Simvastatin Krka in alle subgroepen van pediatische patiënten met hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch 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 bij simvastatine 40 mg. Ezetimibe samen met simvastatine equivalent aan Ezetimibe/Simvastatin Krka (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 met simvastatine 40 mg. Bij deze patiënten die ezetimibe en simvastatine equivalent aan Ezetimibe/Simvastatin Krka (10 mg/80 mg, n = 5) kregen, werd een LDL-C-verlaging van 29 % ten opzichte van de baseline met simvastatine 40 mg verkregen.

Preventie van ernstige vasculaire voorvallen bij chronisch nierlijden

De Study of Heart and Renal Protection (SHARP) was een multinational, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij 9438 patiënten met chronisch nierlijden, waarvan een derde bij baseline gedialyseerd werd. In totaal 4650 patiënten werden toegewezen aan ezetimibe/simvastatine 10/20 en 4620 aan placebo, en gedurende een mediaan van 4,9 jaar gevolgd.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 30 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 62; 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 m². Er waren geen inclusiecriteria voor lipiden. De gemiddelde LDL-C bij baseline was 2,8 mmol/l. Na één jaar was, ook bij patiënten die geen studiemedicatie meer gebruikten, het LDL-C verminderd met 26 % t.o.v. placebo door simvastatine 20 mg alleen en 38 % door ezetimibe/simvastatine 10/20 mg.

De in het SHARP-protocol voorgeschreven primaire vergelijking was een intention-to-treat-analyse van ernstige vasculaire voorvallen ("major vascular events" of MVE, gedefinieerd als niet-fataal MI of cardiale dood, beroerte, of een revascularisatieprocedure) bij alleen die patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de groep met Ezetimibe/Simvastatin Krka (n = 4193) of placebo (4191). Secundaire analyses omvatten hetzelfde samengestelde eindpunt, geanalyseerd voor de volledige cohort die werd gerandomiseerd (bij studiebaseline of in jaar 1) naar Ezetimibe/Simvastatin Krka (n = 4650) of placebo (n = 4620), en 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/simvastatine -groep) 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 daarmee 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 gaf een significante vermindering van het risico op beroerte en revascularisatie, 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^a

Uitkomst	Ezetimibe/ simvastatine 10/20 mg (n = 4650)	Placebo (n = 4620)	Risk Ratio (95%- BI)	P-waarde
Ernstige vasculaire	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
Major Atherosclerotic Events (MAE) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Intention-to-treat-analyse voor alle SHARP-patiënten, gerandomiseerd naar Ezetimibe/Simvastatin Krka of placebo, hetzij bij baseline of in jaar 1

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

^b MAE; gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, coronaire dood, niet hemorragische beroerte of revascularisatie

De absolute vermindering van het LDL-cholesterol die met Ezetimibe/Simvastatin Krka werd verkregen, was lager bij patiënten met een lager baseline-LDL-C (<2,5 mmol/l) en patiënten op dialyse bij baseline dan bij de overige patiënten, en de corresponderende risicoreducties in deze groepen waren verminderd.

Aortastenose

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

Het primaire eindpunt was een samenstelling van ernstige cardiovasculaire voorvallen, te weten cardiovasculaire dood, aortaklepvervangings, congestief hartfalen door progressie van AS, niet-fataal myocardinfarct, coronaire bypassoperatie, percutane coronaire interventie, hospitalisatie wegens instabiele angina, en niet-hemorragische beroerte. Subcategorieën van het primaire eindpunt vormden de voornaamste secundaire eindpunten.

In vergelijking met placebo gaf ezetimibe/simvastatine 10/40 mg geen significante vermindering van het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen.

Voorvallen die het primaire eindpunt vormden, traden op 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). Aortaklepvervangings 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 trad in de ezetimibe/simvastatinegroep vaker op (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 een incidente 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

Bij gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties gezien.

Absorptie

Ezetimibe/simvastatine

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 32 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ezetimibe/Simvastatin Krka is bio-equivalent aan gelijktijdig toegediend ezetimibe en simvastatine.

Ezetimibe

Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar het farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibeglucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) treedt binnen 1 tot 2 uur op voor ezetimibeglucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld omdat de stof vrijwel 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 toegediend als ezetimibe 10 mg tablet.

Simvastatine

De beschikbaarheid van het β -hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5 % van de dosis te zijn, passend bij uitgebreide hepatische first-passeextractie. De belangrijkste metabolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het β -hydroxyzuur en daarnaast vier actieve metabolieten.

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

Distributie

Ezetimibe

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

Simvastatine

Zowel simvastatine als het β -hydroxyzuur binden zich aan menselijke plasma-eiwitten (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 recycling. 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 β -hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het uitgebreide hepatische first-passeextractie. 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 β -hydroxyzuurmetabooliet was de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur.

Eliminatie

Ezetimibe

Na orale toediening van ^{14}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 de transporter 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 niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de β -hydroxyzuurmetabooliet 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 kinderen en adolescenten omvat patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie. (Zie paragraaf 4.2.)

Ouderen

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 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).

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 34 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Nierfunctiestoornis

Ezetimibe

Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstig nierlijden (n = 8; gemiddelde CrCl \leq 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 andere 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 < 30ml/min), waren de plasmaconcentraties van de totale remmende stoffen 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 voornamelijk actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120 % bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221 % bij homozygote (CC) dragers relatief 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 sterker dan die welke bij behandeling met statine alleen werden waargenomen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening. In het klinisch onderzoek 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 met 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 (ALT, AST) 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 langdurig toediening van maximaal 14 maanden. Nadat de toediening was gestaakt, werd een algeheel herstel van de leverwaarden waargenomen. Deze bevindingen waren consistent met diegene beschreven voor HMG-

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

CoA-remmers of 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 skeletale misvormingen (samenegroeide caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen.

In een serie bepalingen *in vivo* en *in vitro* 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 therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Onderzoeken naar carcinogeniteit op de lange termijn met ezetimibe waren negatief.

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

Simvastatine

Op basis van conventioneel dieronderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit van herhaalde doses, 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 maximale verdragen doses bij de rat en het konijn gaf simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effect op de fertiliteit, voortplanting of neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Magnesium stearaat
Hypromellose 2910
Geel ijzeroxide (E172) - enkel 10 mg/10 mg tabletten
Rood ijzeroxide (E172) - enkel 10 mg/20 mg tabletten

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

PI_Text094899 1	- Updated:	Page 36 of 37
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletten, in een doos.
Blisterverpakking (geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen, OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tablet, in een doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/10 mg tabletten	BE505057
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/20 mg tabletten	BE505066
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/40 mg tabletten	BE505075

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/02/2017

Datum van laatste verlenging: 28/04/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2025