

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg, tabletten

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/40 mg, tabletten

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 10 mg/20 mg tablet bevat 10 mg ezetimibe en 20 mg simvastatine.

Elke 10 mg/40 mg tablet bevat 10 mg ezetimibe en 40 mg simvastatine.

Elke 10 mg/80 mg tablet bevat 10 mg ezetimibe en 80 mg simvastatine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg/20 mg tablet bevat 113,262 mg lactosemonohydraat.

Elke 10 mg/40 mg tablet bevat 236,524 mg lactosemonohydraat.

Elke 10 mg/80 mg tablet bevat 483,048 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg, tabletten: Lichtbruine, gevlekte, ronde, 8 mm in diameter, biconvexe tabletten, effen aan de ene kant en met " 512" aan de andere kant.

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/40 mg, tabletten: Lichtbruine, gevlekte, ronde, 10 mm in diameter, biconvexe tabletten, effen aan de ene kant en met " 513" aan de andere kant.

Ezetimibe/Simvastatine Teva 10 mg/80 mg, tabletten: Lichtbruine, gevlekte, capsulevormige, 17,5 x 7,55 mm, biconvexe tabletten, effen aan de ene kant en met " 515" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

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

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Hypercholesterolemie

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypercholesterolemie

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

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

De dosering van Ezetimibe/Simvastatine Teva moet op individuele basis worden vastgesteld, afgaande op de bekende werkzaamheid van de verschillende sterktes van Ezetimibe/Simvastatine Teva (zie rubriek 5.1, tabel 2) en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie. Eventueel benodigde dosisaanpassingen moeten met tussenpozen van minimaal 4 weken te worden gedaan. Ezetimibe/Simvastatine Teva kan met of zonder voedsel worden toegediend. De tablet mag niet gebroken worden.

Patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Gerenvooidere versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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

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

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

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

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

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie (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/Simvastatine Teva 10 mg/20 mg eenmaal daags, 's avonds (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2). Hogere doses dienen voorzichtig te worden ingesteld.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Actieve leverziekte of onverklaarde persisterende verhoging van serumtransaminasen.

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Myopathie/rabdomyolyse

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

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

rabdomyolyse geven.

Ezetimibe/Simvastatine Teva bevat simvastatine. Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase veroorzaakt simvastatine soms myopathie, die zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een creatinekinase (CK) hoger dan 10 x de bovenste waarde van het normale bereik (ULN). Soms neemt myopathie de vorm aan van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobinurie, en in zeer zeldzame gevallen is deze fataal geweest. De kans op myopathie neemt toe bij 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 geneesmiddelen die interfereren met het simvastatinemetabolisme en/of transportroutes (zie rubriek 4.5).

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

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

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

In de "IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial" (IMPROVE-IT) werden 18.144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorval gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag (n=9.067) of simvastatine 40 mg per dag (n=9.077). 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 creatinekinase ≥ 10 maal de bovenste waarde van het normale bereik of twee opeenvolgende observaties van creatinekinase ≥ 5 en < 10 maal de bovenste

Gerenvooidere versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

waarde van het normale bereik. 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 creatinekinase ≥ 10 maal de bovenste waarde van het normale bereik met bewijs van nierschade, ≥ 5 maal en < 10 maal de bovenste waarde van het normale bereik op twee opeenvolgende momenten met bewijs van nierschade of creatinekinase ≥ 10.000 IE/l zonder bewijs van nierschade (zie rubriek 4.8).

In een klinisch onderzoek waarin meer dan 9.000 patiënten met chronisch nierziekte werden gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg/dag (n=4.650) of placebo (n=4.620) (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van myopathie 0,2% voor ezetimibe/simvastatine en 0,1% voor placebo (zie rubriek 4.8).

In een klinische studie waarin patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten werden behandeld met simvastatine 40 mg/dag (mediane opvolgtijd 3,9 jaar), kwam myopathie voor bij ongeveer 0,05% van de patiënten die van niet-Chinese afkomst waren (n=7.367) vergeleken met 0,24% van de patiënten van Chinese afkomst (n=5.468). Hoewel de enige Aziatische populatie beoordeeld in dit klinisch onderzoek van Chinese afkomst was, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Ezetimibe/Simvastatine Teva aan Aziatische patiënten en moet de laagst benodigde dosering gebruikt worden.

Verminderde functie van transporteiwitten

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

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

Meting van het creatinekinase

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of in de aanwezigheid van een plausibele andere oorzaak van de creatinekinase-verhoging omdat dit interpretatie van de waarde moeilijk maakt. Indien creatinekinase waarden bij baseline significant verhoogd zijn (> 5

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

keer de bovenste waarde van het normale bereik), moeten de waarden binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór de behandeling

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

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

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

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

Gedurende de behandeling

Als er bij een patiënt spierpijn, -zwakte of -kramp optreden tijdens de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva, moet het creatinekinasegehalte worden gemeten. Als blijkt dat deze waarden, zonder zware lichamelijke inspanning, aanzienlijk verhoogd zijn ($>$ 5 keer de bovenste waarde van het normale bereik), moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs indien het creatinekinasegehalte $<$ 5 keer de bovenste waarde van het normale bereik is, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. Als myopathie om elke 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 serumcreatinenase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling (zie rubriek 4.8).

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

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 8

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

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

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

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

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

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

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

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

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

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

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

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

Daarnaast was in dit onderzoek de incidentie van myopathie ongeveer 0,24% bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gebruikten, vergeleken met 1,24% bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gelijktijdig gebruikten met nicotinezuur met gemodificeerde vrijgifte/laropiprant 2.000 mg/40 mg gebruikten. Hoewel de enige Aziatische populatie die in dit klinisch onderzoek werd onderzocht van Chinese afkomst was, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan bij patiënten van niet-Chinese afkomst, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Teva met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

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

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

Patiënten die andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een matig remmend effect hebben op CYP3A4 bij therapeutische doses gelijktijdig gebruiken met Ezetimibe/Simvastatine Teva, met name

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 10

hogere doses Ezetimibe/Simvastatine Teva, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben. Indien Ezetimibe/Simvastatine Teva gelijktijdig met een matige CYP3A4-remmer (stoffen die de AUC met ongeveer 2-5 keer verhogen) wordt toegediend, kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Voor bepaalde matige CYP3A4-remmers, bijv. diltiazem, wordt een maximumdosis van 10 mg/20 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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

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

Daptomycine

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

Leverenzymen

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten die gelijktijdig ezetimibe met simvastatine kregen toegediend, zijn opeenvolgende verhogingen van de transaminasen (≥ 3 keer de bovenste waarde van het normale bereik) waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bij de IMPROVE-IT werden 18.144 patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS vooraf gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag ($n=9.067$) of simvastatine 40 mg per dag ($n=9.077$). Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen (≥ 3 keer de bovenste waarde van het normale bereik) 2,5% voor Ezetimibe/Simvastatine Teva en 2,3% voor simvastatine (zie rubriek 4.8).

In een gecontroleerd klinisch onderzoek waarin meer dan 9.000 patiënten met chronisch nierziekte

Gerenvooiderde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

werden gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg/dag (n=4.650) of placebo (n=4.620) (mediane follow-up 4,9 jaar) was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminases (> 3 keer de bovenste waarde van het normale bereik) 0,7% voor ezetimibe/simvastatine en 0,6% voor placebo (zie rubriek 4.8).

Aanbevolen wordt vóór de start van de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva de leverfunctie te controleren en ook daarna als dat klinisch geïndiceerd is. Bij patiënten bij wie de dosis naar 10 mg/80 mg wordt verhoogd, moet een bijkomende levertest worden uitgevoerd vóór titratie, 3 maanden na titratie naar de dosering 10 mg/80 mg en periodiek daarna (bijv. halfjaarlijks) gedurende het eerste behandelingsjaar. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie de serumtransaminasespiegels stijgen; bij deze patiënten moeten de metingen direct worden herhaald en daarna frequenter worden uitgevoerd. Indien de transaminasespiegels een stijgende tendens vertonen, met name als deze stijgen tot een niveau van 3 keer de bovenste waarde van het normale bereik en persisteren, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet. Let op dat het ALAT met spieren kan samenhangen; als het ALAT en CK gelijktijdig stijgen, kan dit op myopathie wijzen (zie hierboven "Myopathie/rabdomyolyse").

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse het bloedglucose verhogen en bij sommige patiënten, met een hoog risico op diabetes in de toekomst, een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij formele diabeteszorg gepast is. Dit risico weegt echter minder zwaar dan de verlaging van het vasculaire risico met statines en moet daarom geen reden zijn om de behandeling met een statine te stoppen. Patiënten met dit risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden gecontroleerd volgens de landelijke richtlijnen.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van ezetimibe toegediend met simvastatine bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch

Gerenvooidere versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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 menstruatiecyclus bij de meisjes. De effecten van ezetimibe gedurende een behandelingsperiode > 33 weken op de groei en seksuele rijping zijn echter niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

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

Fibraten

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

Anticoagulantia

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

Interstitiële longziekte

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

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

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

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

Farmacodynamische interacties

Interacties met lipideverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, 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/rabdomyolyse (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/Simvastatine Teva met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

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

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

Middelen met interactie	Aanbevelingen voor het voorschrijven
-------------------------	--------------------------------------

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Krachtige CYP 3A4-remmer, bijv. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erytromycine Clarithromycine Telitromycine HIV proteaseremmers (bijv. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Gecontra-indiceerd met Ezetimibe/Simvastatine Teva
Andere fibraten Fusidine zuur	Niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine Teva
Niacine (nicotine zuur) (≥ 1 g/dag)	Voor Aziatische patiënten niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine Teva
Amiodaron Amlodipine Verapamil Diltiazem Niacine (≥ 1 g/dag) Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 10 mg/20 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva per dag
Lomitapide	Bij patiënten met HoFH, niet meer dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva per dag
Daptomycine	Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Simvastatine Teva moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4)
Ticagrelor	Doses hoger dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine Teva per dag wordt niet aanbevolen
Grapefruitsap	Vermijd grapefruitsap bij gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Teva

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

Niacine: In een onderzoek bij 15 gezonde volwassenen gaf gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

(10 mg/20 mg/dag gedurende 7 dagen) een geringe verhoging van de gemiddelde AUCs van niacine (22 %) en nicotinurinezuur (19 %) toegediend als tabletten NIASPAN met vertraagde afgifte (1.000 mg 2 dagen lang en 2.000 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 absorptiesnelheid wordt niet klinisch significant geacht.

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

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

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

Simvastatine

Simvastatine is een substraat van cytochroom-P450 3A4. Krachtige remmers van cytochroom- P450 3A4

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

verhogen het risico op myopathie en rabdomyolyse door de remmende werking van HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve β -hydroxyzuurmetabooliet) met een factor van meer dan 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

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

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

Fluconazol: Bij gelijktijdige toediening van simvastatine en fluconazol zijn zeldzame gevallen van rabdomyolyse gemeld (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine: Het risico op myopathie/rabdomyolyse is verhoogd bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met Ezetimibe/Simvastatine Teva; daarom is het gebruik met ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig 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/Simvastatine Teva neemt het risico op myopathie en rabdomyolyse 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-route en/of OATP1B1 (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

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

Amiodaron: Bij gelijktijdige toediening van amiodaron met simvastatine is het risico op myopathie en rbdomyolyse is 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 van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amiodaron krijgen niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.

Calciumantagonisten

- *Verapamil:* Het risico op myopathie en rbdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van verapamil en simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van simvastatine en verapamil de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.
- *Diltiazem:* Het risico op myopathie en rbdomyolyse neemt toe door gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.
- *Amlodipine:* Patiënten op amlodipine die gelijktijdig met simvastatine worden behandeld hebben een hoger risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek veroorzaakte gelijktijdige toediening van amlodipine een verhoging van de concentratie simvastatinezuur met een factor 1,6. Daarom mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen de niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg/dag.

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

Matige remmers van CYP3A4: Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met Ezetimibe/Simvastatine Teva, met name de hogere doses Ezetimibe/Simvastatine Teva, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd

Gerenvooidere versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 18

risico op myopathie hebben (zie rubriek 4.4).

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

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

Grapefruitsap: Grapefruitsap 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 grapefruitsap 's ochtends en toediening van simvastatine 's avonds leidde ook tot een verhoging met een factor 1,9. Daarom moet gebruik van grapefruitsap tijdens behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Teva worden vermeden.

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

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

Niacine: Er zijn gevallen van myopathie/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).

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

Ezetimibe

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

Anticoagulantia: Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) had in een onderzoek bij

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

12 gezonde volwassen mannen geen significant effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Sinds de introductie van het product zijn er echter meldingen van een verhoogd International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetimibe/Simvastatine Teva aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het INR goed worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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

Orale anticoagulantia: In twee klinische studies, één bij gezonde vrijwilligers en de andere bij hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd, gemeld als International Normalised Ratio (INR), nam vanaf een baseline toe van 1,7 naar 1,8 en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogd INR. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken moet de protrombinetijd worden vastgesteld voordat Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt gestart; in de beginfase van de therapie moet dit vaak genoeg worden herhaald om er zeker van te zijn dat de protrombinetijd niet significant 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 dosering van Ezetimibe/Simvastatine Teva wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine is niet geassocieerd met bloeding of met verandering van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Ezetimibe/Simvastatine Teva

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

Simvastatine

De veiligheid van simvastatine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Bij zwangere vrouwen zijn geen gecontroleerde klinische studies met simvastatine verricht. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA reductaseremmers. Bij analyse van

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 20

ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij tijdens het eerste trimester blootstelling aan simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoA- reductaseremmer had plaatsgevonden, was de incidentie van aangeboren afwijkingen echter vergelijkbaar met die in de algemene populatie. Dit aantal zwangerschappen was statistisch voldoende om een verhoging van aangeboren afwijkingen ten opzichte van de achtergrondincidentie met een factor 2,5 of meer uit te sluiten.

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

Ezetimibe

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

Borstvoeding

Ezetimibe/Simvastatine Teva is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. In onderzoek bij ratten bleek dat ezetimibe in moedermelk wordt uitgescheiden. Het is onbekend of de werkzame bestanddelen van Ezetimibe/Simvastatine Teva bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Ezetimibe

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

Simvastatine

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De combinatie van ezetimibe/simvastatine (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine equivalent aan de combinatie van ezetimibe en simvastatine) is in klinisch onderzoek beoordeeld op veiligheid bij ongeveer 12.000 patiënten.

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek met ezetimibe/simvastatine bij patiënten die met ezetimibe/simvastatine werden behandeld (n=2.404) en met een hogere incidentie dan placebo (n=1.340), bij patiënten die werden behandeld met ezetimibe/simvastatine (n=9.595) en met een hogere incidentie dan bij statines alleen (n=8.883), tijdens klinisch onderzoek met ezetimibe of simvastatine en/of gemeld na het in de handel brengen van ezetimibe/simvastatine of ezetimibe of simvastatine. Deze bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1 per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), inclusief incidentele meldingen.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	trombocytopenie; anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	anafylaxie
Niet bekend	overgevoelighedsreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Soms	slaapstoornis; insomnia
Niet bekend	depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	duizeligheid; hoofdpijn; paresthesie
Niet bekend	perifere neuropathie; geheugenstoornis, myasthenia gravis
Oogaandoeningen	
Zelden	gezichtsvermogen wazig; gezichtsvermogen
Niet bekend	oculaire myasthenie
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	opvliegers; hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 22 februari 2023****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 22**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Frequentie	
Niet bekend	hoest; dyspneu; interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Soms	buikpijn; last van de buik; pijn in de bovenbuik; dyspepsie; flatulentie; misselijkheid; braken; opgezette buik; diarree; droge mond; gastro-oesofageale refluxziekte
Niet bekend	verstopping; pancreatitis; gastritis
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	hepatitis/geelzucht; fataal en niet-fataal leverfalen; cholelithiase; cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	pruritus; huiduitslag; urticaria
Zeer zelden	lichenoiïde geneesmiddelenerupties
Niet bekend	alopecia; erythema multiforme; angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	myalgie
Soms	artralgie; spierspasmen; spierzwakte; skeletspierongemak; nekpijn; pijn in de extremiteiten; rugpijn; skeletspierstelselpijn
Zeer zelden	spierruptuur
Niet bekend	spierkramp; myopathie* (waaronder myositis); rhabdomyolyse 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

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Frequentie	
Soms	verhoogd bilirubine in het bloed; verhoogd urinezuur in het bloed; verhoogd gammaglutamyltransferase; verhoogde international normalised ratio; eiwit in de urine; gewichtsverlies
Niet bekend	verhoogde alkalische fosfatase; afwijkende uitslag van leverfunctieonderzoek

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

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

Pediatrische patiënten

In een onderzoek bij adolescente (10 tot 17 jaar) patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n=248), zijn verhogingen van het ALAT en/of ASAT (≥ 3 keer de bovenste waarde van het normale bereik, 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 creatinefosfokinase (≥ 10 keer de bovenste waarde van het normale bereik). 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 ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9.067; waarvan 6 % omhoog werd getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg) of met simvastatine 40 mg (n=9.077; 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/simvastatine 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 rabdomyolyse was 0,1 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,2 % voor simvastatine, waarbij rabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK ≥ 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.

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

De incidentie van opeenvolgende verhogingen van de transaminases ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 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 Teva en simvastatine. De incidentie van hospitalisatie wegens cholecystectomie was 1,5 % in beide behandelgroepen. De diagnose kanker (gedefinieerd als elke nieuwe maligniteit) was gedurende dit onderzoek respectievelijk 9,4 % versus 9,5 %.

Patiënten met chronisch nierziekte

In de "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) (zie rubriek 5.1) waarin meer dan 9.000 patiënten, die behandeld werden met ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg/dag ($n=4.650$) of met placebo ($n=4.620$), waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar tijdens een mediane follow-up periode van 4,9 jaar. In het onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen wegens een bijwerking vastgelegd. 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/rabdomyolyse was 0,2 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1 % bij met placebo behandelde patiënten. Opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ($> 3 \times \text{ULN}$) traden op bij 0,7 % van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten 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 (ALAT en/of ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$, opeenvolgend) voor de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten 1,7 %. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestasis gepaard, en keerden na stopzetting van de behandeling of bij voortzetting daarvan naar de uitgangswaarden terug (zie rubriek 4.4).

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

Postmarketing ervaring

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

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

Er zijn in samenhang met het gebruik van statines, waaronder simvastatine, zeldzame postmarketingmeldingen van cognitieve stoornis (bijv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie,

Gerenvooidere versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

geheugenstoornis, verwarring) gemeld. De meldingen zijn over het algemeen niet ernstig en reversibel bij stopzetting van de statine, met wisselende tijden van begin van de symptomen (1 dag tot jaren) en verdwijnen van de symptomen (mediaan van 3 weken).

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Seksuele disfunctie
- Diabetes mellitus: frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose $\geq 5,6$ 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Combinatie van ezetimibe en simvastatine

Bij overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe (1.000 mg/kg) en simvastatine (1.000 mg/kg) werd goed verdragen bij acute orale toxiciteit onderzoeken bij muizen en ratten. Bij deze dieren werden geen klinische tekenen van toxiciteit waargenomen. De geschatte orale LD₅₀ voor beide species was ezetimibe ≥ 1.000 mg/kg/simvastatine ≥ 1.000 mg/kg.

Ezetimibe

In klinisch onderzoek werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde personen tot maximaal 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie tot maximaal 56 dagen, over het algemeen goed verdragen. Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld; de meeste gingen niet met bijwerkingen gepaard. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig. Bij dieren werd na eenmalige orale doses tot 5.000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3.000 mg/kg bij honden geen toxiciteit waargenomen.

Simvastatine

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 26

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

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

Werkingsmechanisme

Ezetimibe/simvastatine

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

Ezetimibe

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

Ezetimibe lokaliseert zich in de borstelzool 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 verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2 weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie remde ezetimibe de absorptie van cholesterol in de darmen met 54 % vergeleken met placebo.

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 β -hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-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 verhoogd LDL-C te verlagen. LDL wordt uit het very-low-density proteïn (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. De

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

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 "IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial" (IMPROVE-IT) was een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek bij 18.144 patiënten die werden ingesloten binnen 10 dagen na hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom (ACS, ofwel acuut myocardinfarct [MI], ofwel instabiele angina pectoris [IAP]). Patiënten hadden een LDL-C \leq 125 mg/dl (\leq 3,2 mmol/l) op het moment dat zij ACS vertoonden als ze geen lipide-verlagende therapie hadden gekregen, of \leq 100 mg/dl (\leq 2,6 mmol/l) indien zij wel een lipide-verlagende therapie hadden gekregen. Alle patiënten werden 1:1 ratio gerandomiseerd naar of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9.067) of simvastatine 40 mg (n=9.077) 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 diabeet. De gemiddelde LDL-C-waarde tijdens het voorval dat kwalificerend was voor het onderzoek was 80 mg/dl (2,1 mmol/l) voor diegenen die een lipide-verlagende therapie kregen (n=6.390) en 101 mg/dl (2,6 mmol/l) voor diegenen die voordien geen lipide-verlagende therapie kregen (n=11.594). Voorafgaand aan de hospitalisatie wegens het kwalificerende ACS-voorval kreeg 34 % van de patiënten een statine-therapie. Na één jaar was het gemiddelde LDL-C voor patiënten die therapie bleven volgen, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) in ezetimibe/simvastatine-groep en 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) in de simvastatine monotherapiegroep. Lipidewaarden werden over het algemeen verkregen bij patiënten die de onderzoekstherapie bleven volgen.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen (MCE; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, gedocumenteerde instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereiste, of elke andere coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing van gerandomiseerde behandeling voorkwam), en niet-fatale beroerte. Het onderzoek toonde aan dat behandeling met ezetimibe/simvastatine een extra voordeel opleverde bij het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, MCE en niet-fatale beroerte vergeleken met simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4 %, p=0,016). Het primaire eindpunt kwam voor bij 2.572 van de 9.067 patiënten (7 jaar Kaplan-Meier [KM] waarde van 32,72 %) in de

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

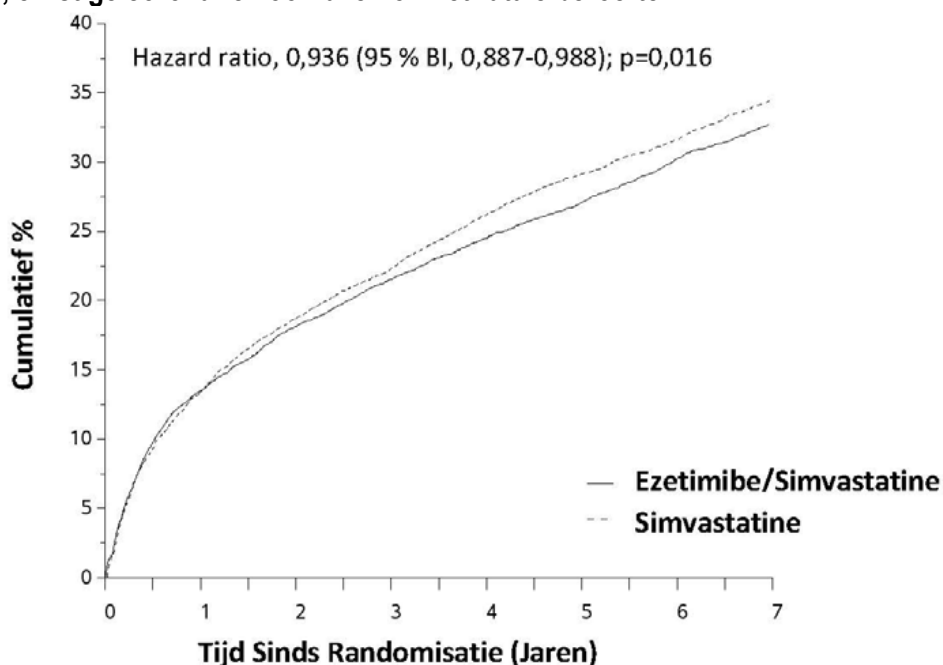
Bladzijde : 28

ezetimibe/simvastatine-groep en bij 2.742 van de 9.077 patiënten (7 jaar KM-waarde van 34,67 %) in de simvastatine monotherapiegroep (zie figuur 1 en tabel 2). 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



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 (N=9.067)	Simvastatine 40 mg^b (N=9.077)	Hazard Ratio (95% BI)	p- waarde
-----------------	---	---	----------------------------------	----------------------

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 29

	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primaire samengestelde werkzaamheidseindpunten						
(CV dood, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Secondaire samengestelde werkzaamheidseindpunten						
CHD dood, niet-fataal MI, urgente coronaire revascularisatie na 30 dagen	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, niet-fatale beroerte, dood (alle oorzaken)	3.089	38,65%	3.246	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	2.716	34,49%	2.869	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)						
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%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereist	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Coronaire revascularisatie na 30 dagen	1.690	21,84%	1.793	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%	1.118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Alle beroerte (fatale en niet-fatale)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Niet-hemorragische beroerte ^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 elke oorzaak	1.215	15,36%	1.231	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 op de door de National Cholesterol Education Program (NCEP) aanbevolen LDL-C-streefwaarden (2,6 tot 4,1 mmol/l [100 tot 160 mg/dl]), afhankelijk van de baselinekenmerken) zaten, gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg of placebo naast hun lopende simvastatinetherapie. Onder de met simvastatine behandelde patiënten die bij baseline niet op hun LDL-C-streefwaarden waren (~80 %), behaalden significant meer patiënten die

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 30

waren gerandomiseerd naar ezetimibe samen met simvastatine hun LDL-C-streefwaarde aan het eindpunt van de studie vergeleken met patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo samen met simvastatine, 76 % respectievelijk 21,5 %.

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

In een multicenter, dubbelblind, 24 weken durend onderzoek werden 214 patiënten met diabetes mellitus type 2 die minimaal 3 maanden met thiazolidinedionen (rosiglitazon of pioglitazon) waren behandeld en minimaal 6 weken met simvastatine 20 mg, met een gemiddeld LDL-C van 2,4 mmol/l (93 mg/dl), gerandomiseerd naar hetzij simvastatine 40 mg of de gelijktijdig toegediende werkzame bestanddelen equivalent aan ezetimibe/simvastatine 10mg/20mg. Ezetimibe/simvastatine 10mg/20mg was significant effectiever dan het verdubbelen van de dosis tot 40 mg voor wat betreft het verlagen van het LDL-C (-21 % respectievelijk 0 %), totaal-C (-14 % respectievelijk -1 %), Apo-B (-14 % respectievelijk -2 %) en non-HDL-C (-20 % respectievelijk -2 %) naast de met simvastatine 20 mg verlaagde waarden. De resultaten van het HDL-C en TG tussen de twee behandelingsgroepen waren niet significant verschillend. De resultaten werden niet beïnvloed door het soort thiazolidinedion waarmee werd behandeld.

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

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

Behandeling	N	Totaal-C	LDL-C	HDL-C	TG ^a
(Dagelijkse Dosis)					
Gepoolde gegevens (alle doses ezetimibe/simvastatin) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Gepoolde gegevens (alle dosis 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					

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 31

10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatine per dosis					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

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

^b Baseline – patiënten die geen lipideverlagend middel gebruiken

^c Ezetimibe/simvastatine, gepoolde doses (10/10-10/80) verlaagde significant het totaal-C, LDL-C, en TG vergeleken met simvastatine en verhoogde significant het HDL-C vergeleken met placebo.

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

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

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

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

Ezetimibe/Simvastatine Teva bevat simvastatine. In twee grootschalige placebogecontroleerde klinische onderzoeken, de “Scandinavian Simvastatin Survival Study” (20-40 mg; n=4.444 patiënten) en de “Heart Protection Study” (40 mg; n=20.536 patiënten), werden de effecten van behandeling met simvastatine

Gerenvooiderde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 32

beoordeeld bij patiënten met een hoog risico op coronaire voorvallen vanwege een bestaande coronaire hartziekte, diabetes, perifeer vaatlijden, voorgeschiedenis van beroerte of ander cerebrovasculair lijden. Simvastatine bleek een verlaging te geven van: het risico op totale mortaliteit door vermindering van CHZ-sterfte; het risico op niet-fataal myocardinfarct en beroerte; en de noodzaak tot coronaire en niet-coronaire revascularisatie-procedures.

In de "Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine" (SEARCH) werd het effect beoordeeld van behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) op ernstige vasculaire voorvallen (MVEs: gedefinieerd als fataal CHZ, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatie-procedure) bij 12.064 patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Er was tussen de 2 groepen geen significant verschil in de incidentie van MVEs: simvastatine 20 mg (n=1.553; 25,7 %) versus simvastatine 80 mg (n=1.477; 24,5 %): RR 0,94, 95 %-BI: 0,88-1,01. Het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen gedurende het verloop van het onderzoek was $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. De veiligheidsprofielen waren tussen de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % voor patiënten op simvastatine 80 mg was vergeleken met 0,02 % voor patiënten op 20 mg. Ongeveer de helft van deze myopathiegevallen trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie gedurende elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 %.

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 familiäre hypercholesterolemie (HeFH) met een baseline-LDL-C waarde tussen 4,1 en 10,4 mmol/l gerandomiseerd naar hetzij ezetimibe 10 mg gelijktijdig toegediend met simvastatine (10, 20 of 40 mg) of simvastatine (10, 20 of 40 mg) als monotherapie gedurende 6 weken, gelijktijdig toegediend ezetimibe en 40 mg simvastatine of 40 mg simvastatine als monotherapie voor de daaropvolgende 27 weken, en open-label gelijktijdig toegediend ezetimibe en simvastatine (10 mg, 20 mg of 40 mg) gedurende de 20 weken daarna.

In week 6 verminderde ezetimibe gelijktijdig toegediend met simvastatine (alle doses) significant het totaal-C (38 % vs 26 %), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39 % vs 27 %) en non-HDL-C (47 % vs 33 %) vergeleken met simvastatine (alle doses) als monotherapie. De resultaten voor de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar voor TG en HDL-C (-17 % vs -12 % respectievelijk +7 % vs +6 %). In week 33 de resultaten consistent met die van week 6 en significant meer patiënten die ezetimibe en simvastatine 40 mg kregen (62 %) bereikten het volgens NCEP AAP ideale doel (< 2,8 mmol/l [110mg/dL]) voor het LDL-C in vergelijking met diegenen die simvastatine 40 mg kregen (25 %). In week 53, aan het einde van de open-label extensie, handhaafden de effecten op de lipideparameters zich.

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

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 33

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

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

Preventie van ernstige vasculaire voorvallen bij chronisch nierlijden

De "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) was een internationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd bij 9.438 patiënten met chronisch nierlijden, van wie een derde bij baseline gedialyseerd werd. Een totaal van 4.650 patiënten werd bestemd voor ezetimibe/simvastatine 10/20 en 4.620 voor placebo, en gedurende een mediane tijd van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 62, en 63 % was man, 72 % blank, 23 % diabeet. Voor diegenen die niet gedialyseerd werden, was de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Er waren geen inclusiecriteria voor lipiden. De gemiddelde LDL-C bij baseline was 108 mg/dl. Na één jaar was, ook bij patiënten die geen studiemedicatie meer gebruikten, het LDL-C verminderd met 26 % met betrekking tot placebo door simvastatine 20 mg monotherapie en 38 % door ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg.

De in het SHARP-protocol voorgeschreven primaire vergelijking was een "intention-to-treat" analyse van ernstige vasculaire voorvallen (MVE, gedefinieerd als niet-fataal MI of cardiale dood, beroerte, of een revascularisatieprocedure) alleen bij die patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de groep met ezetimibe/simvastatine (n=4.193) of placebo (n=4.191). Secundaire analyses omvatten hetzelfde samengestelde eindpunt, geanalyseerd voor zowel de volledige cohort die werd gerandomiseerd (bij studiebaseline of op jaar 1) naar ezetimibe/simvastatine (n=4.650) of placebo (n=4.620), als de componenten van dit samengestelde eindpunt.

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

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

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 34

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

Tabel 4 Ernstige vasculaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in SHARP^a

Resultaat	Ezetimibe/ simvastatine 10 mg/20 mg (N=4.650)	Placebo (N=4.620)	Risico Ratio (95% BI)	P-waarde
Ernstige vasculaire voorvallen	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Niet-fataal MI	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Cardiale dood	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Alle beroertes	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Niet-hemorragische beroerte	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorragische beroerte	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Alle revascularisaties	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Ernstige atherosclerotische voorvallen ("MAE") ^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/simvastatine of placebo, hetzij bij baseline of in jaar 1.

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

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

Aortastenose

De "Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis" (SEAS)-studie was een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een mediane duur van 4,4 jaar bij 1.873 patiënten met asymptomatische aortastenose (AS), gedocumenteerd door Doppler gemeten piekstromsnelheid in de aorta binnen het bereik van 2,5 tot 4,0 m/s. Alleen patiënten die geacht werden geen statine nodig te hebben om het atherosclerotisch cardiovasculair risico te verminderen, mochten deelnemen. Patiënten werden willekeurig 1:1 gerandomiseerd naar placebo of gelijktijdig toegediend ezetimibe 10 mg en simvastatine 40 mg per dag.

Het primaire eindpunt was de samenstelling van ernstige cardiovasculaire voorvallen, bestaand uit

Gerenvooiderde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 35

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

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

Het primaire eindpunt gebeurde bij 333 patiënten (35,3 %) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 355 patiënten (38,2 %) in de placebogroep (hazard ratio in de ezetimibe/simvastatinegroep 0,96; 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,83 tot 1,12; p=0,59). 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 kwam in de ezetimibe/simvastatinegroep vaker voor (105 versus 70, p=0,01). De klinische relevantie van deze waarneming is onzeker omdat in de grotere SHARP-studie het totaal aantal patiënten met elke incidentie kanker (438 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 439 in de placebogroep) niet verschillend was. Daarnaast was in de IMPROVE-IT-studie het totaal aantal patiënten met elke nieuwe maligniteit (853 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 863 in de simvastatinegroep) niet significant verschillend en daarom kon de bevinding van de SEAS-studie niet door SHARP of IMPROVE-IT worden bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Ezetimibe/Simvastatine Teva

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

Ezetimibe

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

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

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 36

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, overeenkomend met uitgebreide hepatische first-pass-extractie. 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 actieve als totale remmers niet beïnvloed indien simvastatine direct voor een proefmaaltijd werd toegediend.

Distributie

Ezetimibe

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

Simvastatine

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

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

Biotransformatie

Ezetimibe

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

Simvastatine

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

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het uitgebreide hepatische first-pass-extractie. De extractie in de lever hangt af van de hepatische doorbloeding. De lever is de primaire

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 37

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 -hydroxyzuurmetaboliet bedroeg 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 het transporteiwit OATP1B1.

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

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

Speciale populaties

Pediatri sche 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 kinderpopulatie < 10 jaar oud. De klinische ervaring bij pediatri sche en adolescente patiënten omvatten patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie (zie rubriek 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 van 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij onderzoek van 14 dagen met meermalige doses (10 mg/dag) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op

Gerenvoieerde versie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 38

dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverfunctiestoornis niet bekend zijn, wordt ezetimibe voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornis

Ezetimibe

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

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

Simvastatine

In een onderzoek bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min), waren de plasmaconcentraties van de totaal remmers na een eenmalige dosis van een verwante HMG-CoA-reductaseremmer ongeveer tweemaal 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 ten opzichte van patiënten die het meest algemene genotype (TT) hebben. Het C-allel heeft een frequentie van 18 % onder de Europese patiënten. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ezetimibe/simvastatine

In onderzoek naar gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine waren de waargenomen toxische effecten in essentie die welke normaliter met statines gepaard gaan. Sommige toxische effecten waren meer uitgesproken dan die welke bij behandeling met statine alleen werden waargenomen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening. In klinische studies traden dergelijke interacties niet op. Myopathie trad bij ratten alleen op na blootstelling

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 39

aan doses die verschillende malen hoger waren dan de therapeutische doses bij mensen (ongeveer 20 maal de AUC voor simvastatine en 1.800 maal de AUC voor de actieve metaboliet). Er waren geen aanwijzingen dat gelijktijdige toediening van ezetimibe het mytoxische potentieel van simvastatine beïnvloedde.

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

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

In een serie 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 het 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 noch had het een effect op prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe, in meermalige doses van 1.000 mg/kg/dag, passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabarrière.

Simvastatine

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

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 februari 2023

Bladzijde : 40

voortplanting of de neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Natriumcroscarmellose

Microkristallijne cellulose

Ascorbinezuur

Citroenzuur

Butylhydroxyanisol

Propylgallaat

Magnesiumstearaat

Pigmentmengsel, PB-220001 geel, bevattende: lactosemonohydraat, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC/ blisterverpakkingen met aluminiumfolie:

Verpakkingsgrootten:

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

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

10 mg/80 mg - 28, 30, 100 tabletten

HDPE potten met een doorzichtige PP schroefdop:

Verpakkingsgrootten:

10 mg/20 mg - 28, 30, 90, 100 tabletten

10 mg/40 mg - 28, 30, 90 tabletten

Gerenvoieerde versie

**EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/20 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/40 MG
EZETIMIBE/SIMVASTATINE TEVA 10 MG/80 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 februari 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 41

10 mg/80 mg - 30, 100 tabletten

De HDPE potten bevatten een capsule met een droogmiddel. Deze capsule mag niet uit de pot worden verwijderd.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 120533, tabletten 10 mg/20 mg
RVG 120534, tabletten 10 mg/40 mg
RVG 120535, tabletten 10 mg/80 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2018
Datum van laatste verlenging: 19 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 7 maart 2023

0223.9v.EV