


| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 1 van 37 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10 mg, tabletten
Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/20 mg, tabletten
Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10 mg, tabletten

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 10 mg simvastatine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 56,05 mg lactose en 0,0083 mmol (0,19 mg) natrium.

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/20 mg, tabletten

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 20 mg simvastatine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 121,6 mg lactose en 0,0165 mmol (0,38 mg) natrium.

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/40 mg, tabletten

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 40 mg simvastatine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 252,7 mg lactose en 0,0331 mmol (0,76 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10 mg, tabletten

Geelachtig witte, ronde, licht biconvexe tabletten met afgeschuinde randen. Tabletdiameter 6 mm.

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/20 mg, tabletten

Roze-achtig witte, ovale, biconvexe tabletten. Tabletdimensies 11 x 5,5 mm.

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/40 mg, tabletten


Witte tot bijna witte, biconvexe capsulevormige tabletten. Tabletdimensies 14 x 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 eerder behandeld met een statine.

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 2 van 37 |

Hypercholesterolemie

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met primaire (heterozygote familiale en niet-familiaire) hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie wanneer gebruik van een combinatieproduct passend 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 Aurobindo is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor patiënten met HoFH. Patiënten kunnen daarnaast nog andere aanvullende behandelingen krijgen (bv. ‘low-density lipoprotein’ (LDL)-afereze).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Niet alle doseringen zijn mogelijk met de goedgekeurde sterkten van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo.

Hypercholesterolemie

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


De wijze van toediening is oraal. Het doseringsbereik van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo is 10/10 mg/dag tot en met 10/80 mg/dag 's avonds. De gangbare dosering is 10/20 mg/dag of 10/40 mg/dag, en moet als eenmalige dosis in de avond worden ingenomen. De dosis 10/80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties, die hun streefwaarden niet hebben gehaald met lagere doses en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De concentratie ‘low-density lipoprotein’-cholesterol (LDL-C), status van 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 ogenschouw worden genomen.

De dosering van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo moet op individuele basis worden vastgesteld, afgaande op de bekende werkzaamheid van de verschillende sterktes van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo (zie rubriek 5.1, tabel 1) en de reactie op de huidige cholesterolverlagende therapie. Eventueel benodigde doseringsaanpassingen moeten met tussenpozen van niet minder dan 4 weken worden gedaan. Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo kan met of zonder voedsel worden toegediend. De tablet mag niet gebroken worden.

Patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorvallen

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

Homozygote familiale hypercholesterolemia

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 3 van 37 |

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

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

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo moet of ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend hars worden ingenomen.

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

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Behandeling moet onder toezicht van een specialist worden ingesteld.

Adolescenten ≥ 10 jaar (puberale status: jongens met Tanner-stadium II en hoger en meisjes die minstens een jaar post-menarche zijn): De klinische ervaring bij pediatrische patiënten en bij adolescenten (10-17 jaar) is beperkt. De aanbevolen gebruikelijke aanvangsdosering is 10/10 mg eenmaal daags in de avond. Het aanbevolen doseringsbereik is 10/10 tot maximaal 10/40 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 5.2).


Kinderen < 10 jaar: Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 pre-puberale kinderen is beperkt.

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 ml/min/1,73 m²) hoeft

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 4 van 37 |

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 dosering Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/20 mg eenmaal daags in de avond (zie rubrieken 4.4, 5.1, en 5.2). Hogere doseringen moeten met voorzichtigheid worden doorgevoerd.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een 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) (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening met gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Bij patiënten met HoFH die lomitapide gelijktijdig met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo-doseringen > 10/40 mg gebruiken (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).


4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rabdomyolyse

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

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 10x de bovenste waarde van het normale bereik ('upper limit of normal'; ULN). Soms neemt myopathie de vorm aan van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, en in zeer zeldzame gevallen is dit fataal geweest. De kans op myopathie neemt toe bij een hoge mate van HMG-CoA-reductase remmende 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 klinisch onderzoek waarin 41.413 patiënten met simvastatine werden behandeld waarvan er 24.747 (dat is ongeveer 60%) deelnamen aan onderzoeken met een mediane follow-up van minstens vier jaar, was de incidentie van myopathie ongeveer 0,03%, 0,08% en 0,61% voor respectievelijk 20, 40 en 80 mg/dag. In deze onderzoeken werden de patiënten zorgvuldig gemonitord en sommige geneesmiddelen die interactie vertoonden, werden uitgesloten.

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 5 van 37 |

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% ten opzichte van 0,02% voor patiënten die behandeld werden met 20 mg/dag.

Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1% (zie rubrieken 4.8 en 5.1.)

Het risico op myopathie is bij patiënten die ezetimibe/simvastatine 10/80 mg gebruiken groter dan met andere statinegebaseerde therapieën met een vergelijkbare LDL-C-verlagende werking. Daarom moet de dosis 10/80 mg van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo alleen worden toegepast bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die met de lagere doses hun streefwaarden niet hebben gehaald en als de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's. Bij patiënten die ezetimibe/simvastatine 10/80 mg gebruiken en die een middel nodig hebben dat interacties geeft, moet een lagere dosis van ezetimibe/simvastatine of een alternatieve statinegebaseerde therapie met minder kans op geneesmiddelinteracties worden gebruikt (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-voorvallen gerandomiseerd om of Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/40 mg per dag (n=9067) of simvastatine 40 mg per dag (n=9077) te krijgen. Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van myopathie 0,2% voor ezetimibe/simvastatine en 0,1% voor simvastatine, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum-CK ≥ 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 (zie rubriek 4.8).


In een klinisch onderzoek waarin meer dan 9000 patiënten met chronisch nierlijden werden gerandomiseerd om of Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/20 mg/dag (n=4650) of placebo (n=4620) (mediane follow-up 4,9 jaar) te krijgen, 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 zijn behandeld met simvastatine 40 mg/dag (mediane follow-up 3,9 jaar), kwam myopathie voor bij ongeveer 0,05% van de patiënten die van niet-Chinese afkomst waren (n=7367) vergeleken met 0,24% van de patiënten van Chinese afkomst (n=5468). Hoewel de enige Aziatische populatie beoordeeld in dit klinisch onderzoek van Chinese afkomst was, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van ezetimibe/simvastatine aan Aziatische patiënten en moet de laagst benodigde dosering gebruikt worden.

Verminderde functie van transporteiwitten

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

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1-alleel (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 dat gerelateerd is aan een 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

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 6 van 37 |

het homozygote C-allel (ook wel CC genaamd) die worden behandeld met 80 mg een risico van 15% op myopathie binnen één jaar, terwijl het risico bij dragers van het heterozygote C-allel (CT) 1,5% bedraagt. Het overeenkomstige risico is 0,3% bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Waar beschikbaar zou genotypering voor de aanwezigheid van het C-allel moeten worden overwogen als deel van de voordelen/risico-beoordeling voor het voorschrijven van 80 mg simvastatine aan individuele patiënten en hoge doses zouden vermeden moeten worden bij degenen die drager zijn van het CC-genotype. Echter, de afwezigheid van dit gen tijdens de genotypering sluit niet uit dat myopathie nog steeds kan voorkomen.

Meting van het creatinekinase

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of in de aanwezigheid van een plausibele andere oorzaak voor CK-verhoging omdat dit het moeilijk maakt om de waarde te interpreteren. Als het CK bij baseline significant is verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór de behandeling

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

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


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

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden overwogen in relatie tot het mogelijke voordeel en wordt klinisch monitoren aanbevolen. Als een patiënt eerder tijdens een behandeling met een fibraat of een statine, een spieraandoening heeft gehad, moet behandeling met elk statine-bevattend product (zoals Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo) altijd met voorzichtigheid worden ingesteld. Als het CK significant ten opzichte van de baseline is verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de behandeling niet worden ingesteld.

Tijdens de behandeling

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

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

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 7 van 37 |

statinebehandeling (zie rubriek 4.8).

Als de symptomen verdwijnen en de CK-waarden normaliseren, kan hernieuwde toediening van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo of instelling van een ander statine-bevattend product in de laagste dosis worden overwogen, met zorgvuldig monitoren.

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

Enkele dagen voor een electieve ingrijpende operatie en wanneer een ernstige medische of chirurgische omstandigheid dat noodzakelijk maakt, moet de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo tijdelijk worden stopgezet.


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

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

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

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (zoals 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 therapie met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo tijdens de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdige inname van grapefruitsap en Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo moet worden vermeden.

Ezetimibe/simvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 8 van 37 |

De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart.

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

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

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

In een klinisch onderzoek (mediane follow-up 3,9 jaar) bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met LDL-C-gehalten die goed onder controle waren door gebruik van simvastatine 40 mg/dag, met of zonder ezetimibe 10 mg, is geen aanvullende verbetering van cardiovasculaire resultaten verkregen met de toevoeging van lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur). Daarom moeten artsen die combinatietherapie met simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine overwegen, de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en patiënten nauwgezet monitoren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, met name tijdens de eerste therapiemaanden en als de dosis van één van beide middelen verhoogd wordt.


Daarnaast werd in dit onderzoek vastgesteld dat de incidentie van myopathie ongeveer 0,24% bedroeg bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gebruikten, in vergelijking met 1,24% bij patiënten van Chinese afkomst die gelijktijdig simvastatine 40 mg, of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg en nicotinezuur met gereguleerde afgifte/laropirant 2000 mg/40 mg gebruikten. Hoewel de Chinese patiënten de enigen van Aziatische afkomst waren die in dit klinisch onderzoek werden onderzocht, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan bij patiënten van niet-Chinese afkomst. .

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

Gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo in doses hoger dan 10/20 mg/dag met amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem zou moeten worden vermeden. Bij patiënten met HoFH moet het gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 deze bij therapeutische doses een matig remmend effect hebben op CYP3A4 tegelijk gebruiken met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo, met name hogere doses Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo, , kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben. Wanneer Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo samen met een matige CYP3A4-remmer (stoffen die de AUC met ongeveer 2-5 keer verhogen) wordt toegediend, kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Voor bepaalde matige CYP3A4-remmers, bv. diltiazem, wordt een maximumdosis van 10/20 mg Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Simvastatine is een substraat van de effluxtransporter Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). Gelijktijdige

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 9 van 37 |

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

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

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

Daptomycine

Gevallen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine en ezetimibe/simvastatine) met daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine worden voorgeschreven, aangezien beide middelen in monotherapie myopathie en/of rhabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 naar de gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine bij patiënten zijn opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ($\geq 3 \times \text{ULN}$) waargenomen (zie rubriek 4.8).

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

In een gecontroleerd klinisch onderzoek waarin meer dan 9000 patiënten met chronisch nierlijden gerandomiseerd of Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/20 mg/dag ($n=4650$) of placebo ($n=4620$) kregen (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen ($> 3 \times \text{ULN}$) 0,7% voor ezetimibe/simvastatine en 0,6% voor placebo (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om vóór instelling van de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo de leverfunctie te controleren en ook daarna als dat klinisch geïndiceerd is. Bij patiënten bij wie de dosis naar 10/80 mg wordt verhoogd, moet een bijkomende levertest worden uitgevoerd vóór titratie, 3 maanden na

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 10 van 37 |

titratie naar de dosis 10/80 mg en periodiek daarna (bv. halfjaarlijks) gedurende het eerste behandeljaar. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie de serumtransaminasespiegels stijgen; bij deze patiënten moeten de metingen direct worden herhaald en daarna frequenter worden uitgevoerd. Als de transaminasespiegels een stijgende tendens vertonen, met name als deze stijgen tot een niveau van 3 x ULN en persisteren, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet. Let op dat het ALAT met spieren kan samenhangen; als het ALAT en CK gelijktijdig stijgen, kan dit op myopathie wijzen (zie hierboven onder '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 Aurobindo, onderbreek dan direct de behandeling. Als er geen andere oorzaak gevonden wordt, herstart Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo dan niet.

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 matige of ernstige leverinsufficiëntie, wordt Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Diabetes mellitus

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

Pediatrische patiënten


De werkzaamheid en veiligheid van ezetimibe toegediend met simvastatine bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II of hoger) en bij meisjes die minstens een jaar post-menarche 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. Maar de effecten van ezetimibe gedurende een behandelingsperiode > 33 weken op de groei en seksuele rijping zijn niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

De werkzaamheid op lange termijn van therapie met ezetimibe bij patiënten jonger dan 17 jaar, met als doel de

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 11 van 37 |

morbiditeit en mortaliteit tijdens hun volwassen leven te verminderen, 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 Aurobindo aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (INR) goed worden gemonitord (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 ontwikkeld, moet de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo worden gestaakt.

Hulpstoffen

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, galactosemie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Meerdere mechanismen kunnen bijdragen aan potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of 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 transporter veranderingen en over mogelijke aanpassingen van de dosering en het 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 cholelithiase tot gevolg heeft. In een preklinisch onderzoek bij honden verhoogde ezetimibe de concentratie cholesterol in het gal in de

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 12 van 37 |


galblaas (zie rubriek 5.3). Hoewel de relevantie van deze preklinische bevinding voor de mens onbekend is, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 in verband worden gebracht met een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse

| Middel met interactie | Aanbeveling m.b.t. voorschrijven |
|--|--|
| Krachtige CYP3A4-remmers, bv. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erytromycine Clarithromycine Telitromycine HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil | Gecontra-indiceerd met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo |
| Andere fibraten Fusidinezuur | Niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo |
| Niacine (nicotinezuur) (≥ 1 g/dag) | Voor Aziatische patiënten niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo |
| Amiodaron Amlodipine Verapamil Diltiazem Niacine (≥ 1 g/dag) Elbasvir Grazoprevir | Niet meer dan 10/20 mg Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo per dag |
| Lomitapide | Bij patiënten met HoFH, niet meer dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo per dag |
| Daptomycine | Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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 hoge dan 10/40 mg Ezetemin/Simvastatine Aurobindo per dag wordt niet aanbevolen. |

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 13 van 37 |

| | |
|---------------|--|
| Grapefruitsap | Vermijd grapefruitsap bij gebruik van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo |
|---------------|--|

Effecten van andere geneesmiddelen op ezetimibe/simvastatine

Ezetimibe/simvastatine

Niacine: In een onderzoek bij 15 gezonde volwassenen gaf gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine (10/20 mg/dag gedurende 7 dagen) een geringe verhoging van de gemiddelde AUC's van niacine (22%) en nicotinurinezuur (19%) indien toegediend als NIASPAN tabletten met vertraagde afgifte (1000 mg gedurende 2 dagen en 2000 mg gedurende 5 dagen na een vetarm ontbijt). In dezelfde studie gaf gelijktijdig toegediend NIASPAN een geringe verhoging van de AUC's 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 met colestyramine verlaagde het gemiddelde oppervlak onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55%. De versterkte LDL-C-verlaging door toevoeging van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo aan colestyramine kan door deze interactie worden afgezwakt (zie rubriek 4.2).

Ciclosporine: In een onderzoek bij 8 patiënten die na een niertransplantatie een creatinineklaring > 50 ml/min hadden en die een vaste dosis ciclosporine kregen, gaf een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe een verhoging van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe met een factor 3,4 (bereik 2,3 – 7,9) in vergelijking met een gezonde controlepopulatie uit een ander onderzoek (n=17), die alleen ezetimibe kreeg. In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierinsufficiëntie die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine, een 12 maal hogere blootstelling aan totaal ezetimibe dan personen in de controlegroep die alleen ezetimibe kregen. In een cross-overonderzoek met twee periodes bij 12 gezonde proefpersonen verhoogde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg op dag 7 de AUC van ciclosporine met gemiddeld 15% (bereik: een afname van 10% tot een toename van 51%), versus een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg alleen. Een gecontroleerd onderzoek naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet verricht. Gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo met ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Simvastatine

Simvastatine is een substraat van cytochroom-P450 3A4. Krachtige remmers van cytochroom-P450 3A4 verhogen het risico op myopathie en rbdomyolyse door de HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 14 van 37 |

plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve bèta-hydroxyzuurmetaboliet) 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 (zoals 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 Aurobindo tijdens de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo met bepaalde andere minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

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

Danazol: Bij gelijktijdige toediening van danazol met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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.

Fusidinezuur:


Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet <stofnaam> worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, zou de behandeling met simvastatine moeten worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

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

Calciumantagonisten

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 15 van 37 |

- *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 dosering Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 10/20 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 dosering Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag.
- *Amlodipine*: Patiënten op amlodipine die gelijktijdig met simvastatine worden behandeld hebben een hoger risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek gaf gelijktijdige toediening van amlodipine een verhoging van blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 1,6. Daarom mag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen de dosering Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo niet hoger zijn dan 10/20 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 dosering Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo niet hoger zijn dan 10/40 mg/dag.


Matige remmers van CYP3A4: Patiënten die andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze een matig remmend effect op CYP3A4 hebben samen met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo gebruiken, met name een hogere dosis Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben (zie rubriek 4.4).

Ticagrelor: Gelijktijdige toediening van ticagrelor met simvastatine verhoogde de simvastatine C_{max} met 81% en de AUC met 56% en verhoogde de simvastatinezuur C_{max} met 64% en de AUC met 52% met enkele individuele verhogingen gelijk aan 2- tot 3-voudig. Gelijktijdige toediening van ticagrelor met doses simvastatine van meer dan 40 mg per dag kan bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en moet worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen. Simvastatine had geen effect op de plasmaspiegels van ticagrelor. Het gelijktijdige gebruik van ticagrelor met doses simvastatine van meer dan 40 mg wordt niet aanbevolen.

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 producten die elbasvir of grazoprevir bevatten, 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. Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) grapefruitsap en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 7. Inname 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 Aurobindo worden vermeden.

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 16 van 37 |

Colchicine: Bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine gevallen van myopathie en rbdomyolyse gemeld. Nauwkeurige klinische monitoring van patiënten die deze combinatie gebruiken, wordt aangeraden.

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

Niacine: Er zijn gevallen van myopathie/rbdomyolyse waargenomen bij gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doseringen (≥ 1 g/dag) niacine (zie rubriek 4.4).

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

Effect van ezetimibe/simvastatine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Ezetimibe:


In preklinisch onderzoek is aangetoond dat ezetimibe geen cytochroom-P450-geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert. 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 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 geweest van een verhoogd International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans, of fluindion wordt toegevoegd, moet het International Normalised Ratio (INR) goed worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Simvastatine:

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

Orale anticoagulantia: In twee klinische studies, één bij gezonde vrijwilligers en de andere bij hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd, gemeld als International Normalised Ratio (INR), nam vanaf een baseline van 1,7 toe naar 1,8 en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van een verhoogd INR. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken moet de protrombinetijd worden vastgesteld voordat Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo wordt ingesteld; in de beginfase van de therapie moet dit vaak genoeg worden herhaald om er zeker van te zijn dat de protrombinetijd niet significante verandert. Zodra een stabiele protrombinetijd vastgesteld is, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die normaliter voor patiënten op coumarine-

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 17 van 37 |

anticoagulantia worden aanbevolen. Als de dosis Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine is niet gepaard gegaan met bloeding of met verandering van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Ezetimibe/Simvastatine

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

Simvastatine

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


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

Ezetimibe

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

Borstvoeding

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

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 18 van 37 |

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 mannetjes- of vrouwtjesratten (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 mannetjes- of vrouwtjesratten (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen


- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$)
- Zeer zelden ($< 1/10,000$)
- Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel


Ezetimibe/simvastatine (of gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine equivalent aan ezetimibe/simvastatine is in klinisch onderzoek beoordeeld op veiligheid bij ongeveer 12.000 patiënten. De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek met ezetimibe/simvastatine bij patiënten die met ezetimibe/simvastatine werden behandeld (N=2404) en met een hogere incidentie dan placebo (N=1340), bij patiënten die werden behandeld met Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo (n = 9595) en met een hogere incidentie dan bij statines alleen (n = 8883), tijdens klinisch onderzoek met ezetimibe of simvastatine en/of gemeld na het in de handel brengen van Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo of ezetimibe of simvastatine. Deze bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1 per systeem/orgaanklasse en frequentie..

Tabel 1
Bijwerkingen

| Systeem/orgaanklasse Frequentie | Bijwerking |
|---|---------------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | |
| Niet bekend | Trombocytopenie; anemie |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Zeer zelden | Anafylaxie |
| Niet bekend | Overgevoeligheidsreacties |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 19 van 37 |

| | |
|---|--|
| Niet bekend | Verminderde eetlust |
| Psychische stoornissen | |
| Soms | Slaapstoornis; insomnia |
| Niet bekend | Depressie |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Soms | Duizeligheid; hoofdpijn; paresthesie |
| Niet bekend | Perifere neuropathie; geheugenstoornis |
| Niet bekend | Myasthenia gravis |
| Oogaandoeningen | |
| Zelden | Gezichtsvermogen wazig; gezichtsvermogen afgenomen |
| Niet bekend | Oculaire myasthenie |
| Bloedvataandoeningen | |
| Niet bekend | Opvliegers; hypertensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen | |
| Niet bekend | Hoest; dyspneu; interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4) |
| Maag-darmstelselaandoeningen | |
| Soms | buikpijn; last van de buik; pijn in de bovenbuik; dyspepsie; flatulentie; misselijkheid; braken; opgezette buik; diarree; droge mond; gastrooesofageale refluxziekte |
| Niet bekend | Verstopping; pancreatitis; gastritis |
| Lever- en galaandoeningen | |
| Niet bekend | Hepatitis/geelzucht; fataal en niet-fataal leverfalen; cholelithiase; cholecystitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Soms | Pruritus; huiduitslag; urticaria |
| Zeer zelden | Lichenoïde 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); rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4); tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur; immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)** |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | |
| Zeer zelden | Gynaecomastie |
| Niet bekend | Erectiestoornis |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Soms | Asthenie; borstpijn; vermoeidheid; malaise; perifeer oedeem |
| Niet bekend | Pijn |

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 20 van 37 |

| Onderzoeken | |
|--------------------|--|
| Vaak | verhoogd ALAT en/of ASAT; verhoogd CK in het bloed |
| Soms | verhoogd bilirubine in het bloed; verhoogd urinezuur in het bloed; verhoogd gammaglutamyltransferase; verhoogde international normalised ratio; eiwit in de urine; gewichtsverlies |
| Niet bekend | verhoogde alkalische fosfatase; afwijkende uitslag van leverfunctieonderzoek |

* In een klinisch onderzoek trad myopathie bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag vaker op dan bij patiënten die 20 mg/dag kregen (respectievelijk 1,0 % vs. 0,02 %) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
** Zeer zelden zijn gevallen van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld, een auto-immuun myopathie, gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door: persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling; spierbiopsie waaruit necrotiserende myopathie blijkt zonder significante ontsteking; verbetering met immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten


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

Dit onderzoek was niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen.

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

In de IMPROVE-IT studie (zie rubriek 5.1) waarbij 18.144 patiënten behandeld werden met ofwel ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067; waarvan 6% omhoog werd getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg) of met simvastatine 40 mg (n=9077; waarvan 27% omhoog werd getitreerd naar simvastatine 80 mg) waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar. Het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen was 10,6% bij met ezetimibe/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 rhabdomyolyse was 0,1% voor ezetimibe/simvastatine en 0,2% voor simvastatine, waarbij rhabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK ≥ 10 maal ULN met bewijs van nierschade, ≥ 5 maal ULN en < 10 maal ULN bij twee opeenvolgende gevallen met bewijs van nierschade of CK ≥ 10.000 IE/l zonder bewijs van nierschade. De incidentie van opeenvolgende verhogingen van de transaminasen ($\geq 3 \times$ ULN) was 2,5% voor ezetimibe/simvastatine en 2,3% voor simvastatine (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan de galblaas werden gemeld bij 3,1% tegen 3,5% van de patiënten toegewezen aan respectievelijk ezetimibe/simvastatine en simvastatine. De incidentie van hospitalisatie wegens cholecystectomie was 1,5% in beide behandelgroepen. De diagnose van kanker (gedefinieerd als elke nieuwe maligniteit) gedurende dit onderzoek was respectievelijk 9,4% versus 9,5%.

Patiënten met chronisch nierlijden

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 21 van 37 |

In de Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (zie rubriek 5.1) waarin meer dan 9000 patiënten die werden behandeld met ezetimibe/simvastatine 10/20 mg/dag (n=4650) of placebo (n=4620), waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar tijdens een mediane follow-up van 4,9 jaar. In het onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen wegens een bijwerking vastgelegd. 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 x 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 ≥ 3 x ULN, opeenvolgend) voor de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten 1,7%. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestase 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 (≥ 10 x ULN) werden bij 0,2% van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten gezien.

Postmarketingervaring

Een schijnbaar overgevoeligheidssyndroom met enkele van de volgende kenmerken is in zeldzame gevallen gemeld: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, reumatische polymyalgie, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde bloedbezinkingssnelheid (BSE) van de rode bloedcellen artritis en artralgie, urticaria, lichtgevoeligheid, koorts, roodheid, dyspneu en malaise.


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

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

De volgende aanvullende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Seksuele disfunctie
- Diabetes mellitus: frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 22 van 37 |

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

Ezetimibe/simvastatine

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

Ezetimibe

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

Simvastatine

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen


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

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo (ezetimibe/simvastatine) is een lipideverlagend product dat de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen selectief remt en de endogene synthese van cholesterol remt.

Werkingsmechanisme

Ezetimibe/Simvastatine

Cholesterol komt door intestinale absorptie en endogene synthese in het plasma. Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo bevat ezetimibe en simvastatine, twee lipideverlagende stoffen met complementaire werkingsmechanismen. Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 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/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 23 van 37 |

Ezetimibe

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

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

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

Simvastatine

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

Simvastatine blijkt zowel een normaal als een verhoogd LDL-C te verlagen. LDL wordt uit het very-low-density protein (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. Het mechanisme van het LDL-verlagende effect 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 vermindert bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorvallen.

De IMPROVE-IT studie was een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd multicenteronderzoek bij 18.144 patiënten die werden geïncludeerd binnen 10 dagen na hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom (ACS; of acuut myocardinfarct [MI] of instabiele angina pectoris (IAP)).

Patiënten hadden een LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) op het moment dat zij ACS vertoonden indien zij geen lipideverlagende therapie kregen, of ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) indien zij wel een lipideverlagende therapie

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 24 van 37 |

kregen. Alle patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n=9067) of simvastatine 40 mg (n=9077) en gevolgd gedurende een mediane periode van 6,0 jaar.

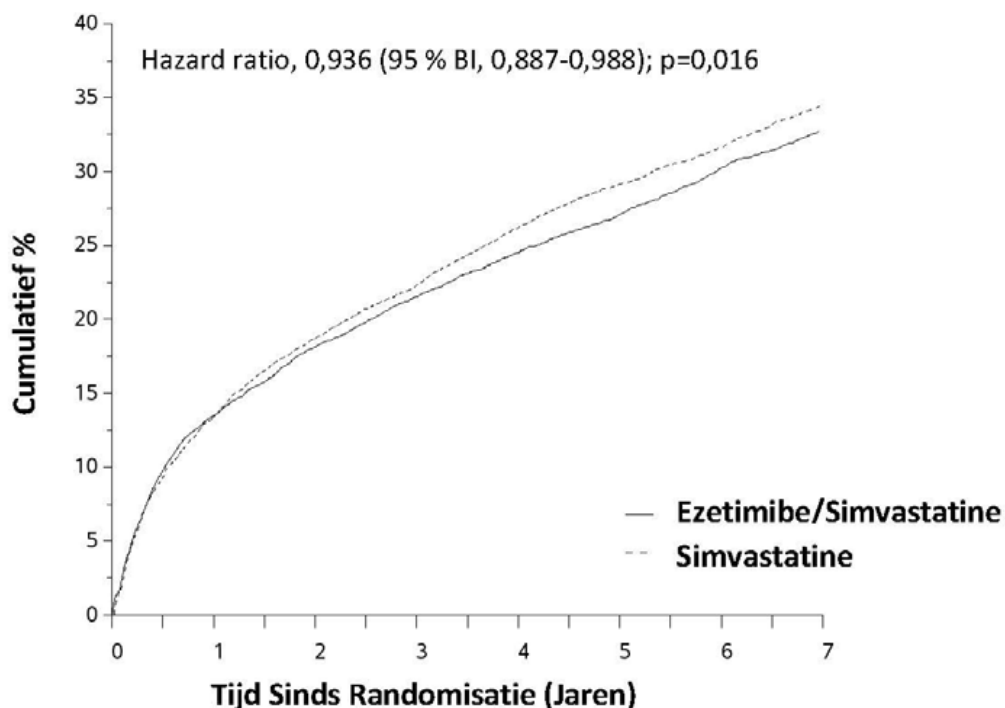
De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar; 76% was man, 84% was Kaukasisch en 27% was diabetes. De gemiddelde LDL-C-waarde tijdens het voorval dat kwalificerend was voor het onderzoek was 80 mg/dl (2,1 mmol/l) voor diegenen die een lipideverlagende therapie kregen (n=6390) en 101 mg/dl (2,6 mmol/l) voor diegenen die geen eerdere lipideverlagende therapie kregen (n=11.594). Voorafgaand aan de ziekenhuisopname 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 de 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 cardiovasculair overlijden, ernstige coronaire voorvallen ('major coronary events' (MCE); gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie wegens gedocumenteerde instabiele angina pectoris, of elke coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing aan gerandomiseerde behandeling voorkwam), en niet-fatale beroerte. Het onderzoek toonde aan dat behandeling met ezetimibe/simvastatine een extra voordeel opleverde bij het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, MCE en niet-fatale beroerte vergeleken met simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4%, p=0,016). Het primaire eindpunt kwam voor bij 2572 van de 9067 patiënten (7-jaars Kaplan-Meier [KM]-waarde van 32,72%) in de ezetimibe/simvastatine-groep en bij 2742 van de 9077 patiënten (7-jaars KM-waarde van 34,67%) in de groep behandeld met alleen simvastatine (zie figuur 1 en tabel 1). Totale mortaliteit bleef ongewijzigd in deze groep met hoog risico (zie tabel 1).

Er was een geheel voordeel voor alle beroertes; er was echter een kleine, niet-significante toename in hemorragische beroertes bij de ezetimibe/simvastatinegroep vergeleken met simvastatine alleen (zie tabel 1). In onderzoeken naar lange-termijn uitkomsten is het risico op hemorragische beroertes bij ezetimibe met gelijktijdig toegediende krachtigere statines niet onderzocht.

Het behandelingseffect van ezetimibe/simvastatine was over het algemeen consistent met de globale 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 cardiovasculair overlijden, ernstige coronaire voorvallen of niet-fatale beroerte




Aantal resterende patiënten ("at risk")

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ezetimibe/Simvastatine | 9067 | 7371 | 6801 | 6375 | 5839 | 4284 | 3301 | 1906 |
| Simvastatine | 9077 | 7455 | 6799 | 6327 | 5729 | 4206 | 3284 | 1857 |

Tabel 2


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

| Uitkomst | Ezetimibe/simvastatine 10/40 mg ^a (N=9067) | | Simvastatine 40 mg ^b (N=9077) | | Hazard Ratio (95% BI) | p-waarde |
|--|--|--------------------|---|--------------------|--------------------------|----------|
| | n | K-M % ^c | n | K-M % ^c | | |
| Primair samengesteld werkzaamheidseindpunt | | | | | | |
| (CV overlijden, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte) | 2572 | 32,72% | 2742 | 34,67% | 0,936 (0,887, 0,988) | 0,016 |
| Secundaire samengestelde werkzaamheidseindpunten | | | | | | |
| CHZ overlijden, niet-fataal MI, urgente coronaire revascularisatie na 30 dagen | 1322 | 17,52% | 1448 | 18,88% | 0,912 (0,847, 0,983) | 0,016 |

| | | |
|--|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 | |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2303 Pag. 26 van 37 |

| | | | | | | |
|---|------|--------|------|--------|----------------------------|-------|
| MCE, niet-fatale beroerte, overlijden (alle oorzaken) | 3089 | 38,65% | 3246 | 40,25% | 0,948 (0,903, 0,996) | 0,035 |
| CV overlijden, niet-fataal MI, instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereist, elke revascularisatie, niet-fatale beroerte | 2716 | 34,49% | 2869 | 36,20% | 0,945 (0,897, 0,996) | 0,035 |
| Componenten van primair samengesteld eindpunt en geselecteerde werkzaamheidseindpunten (eerste gebeurtenissen van genoemd voorval op enig moment) | | | | | | |
| Cardiovasculair overlijden | 537 | 6,89% | 538 | 6,84% | 1,000 (0,887, 1,127) | 0,997 |
| Ernstig coronair voorval: | | | | | | |
| Niet-fataal MI | 945 | 12,77% | 1083 | 14,41% | 0,871 (0,798, 0,950) | 0,002 |
| Hospitalisatie-vereisende instabiele angina pectoris | 156 | 2,06% | 148 | 1,92% | 1,059 (0,846, 1,326) | 0,618 |
| Coronaire revascularisatie na 30 dagen | 1690 | 21,84% | 1793 | 23,36% | 0,947 (0,886, 1,012) | 0,107 |
| Niet-fatale beroerte | 245 | 3,49% | 305 | 4,24% | 0,802 (0,678, 0,949) | 0,010 |
| Alle MI (fatale en niet-fatale) | 977 | 13,13% | 1118 | 14,82% | 0,872 (0,800, 0,950) | 0,002 |
| Alle beroertes (fatale en niet-fatale) | 296 | 4,16% | 345 | 4,77% | 0,857 (0,734, 1,001) | 0,052 |
| Niet-hemorragische beroerte ^d | 242 | 3,48% | 305 | 4,23% | 0,793 (0,670, 0,939) | 0,007 |
| Hemorragische beroerte | 59 | 0,77% | 43 | 0,59% | 1,377 (0,930, 2,040) | 0,110 |
| Overlijden door willekeurige oorzaak | 1215 | 15,36% | 1231 | 15,28% | 0,989 (0,914, 1,070) | 0,782 |

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

| | |
|---|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 27 van 37 |

^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-wekendurend onderzoek werden 240 patiënten met hypercholesterolemie die al monotherapie met simvastatine kregen en niet de door het 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) hadden gehaald, gerandomiseerd om of ezetimibe 10 mg of placebo naast eerder ingestelde therapie met simvastatine te krijgen. Van de met simvastatine behandelde patiënten die bij baseline niet op hun LDL-C-streefwaarden waren (~80%), bereikten significant meer patiënten die aan ezetimibe samen met simvastatine waren toegewezen hun LDL-C- streefwaarden bij het eindpunt van de studie dan patiënten die waren toegewezen aan placebo samen met simvastatine respectievelijk 76% en 21,5%.

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


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

De werkzaamheid van verschillende dosissterktes van ezetimibe/simvastatine (10/10 tot 10/80 mg/dag) is aangetoond in een dubbelblind, placebogecontroleerd, 12-weken-durend multicenteronderzoek met alle beschikbare doses ezetimibe/simvastatine en alle relevante doses simvastatine. Als patiënten die alle doses ezetimibe/simvastatine kregen werden vergeleken met hen die alle doses simvastatine kregen, verlaagde ezetimibe/simvastatine het totaal-C, LDL-C en TG (zie tabel 2) en Apo-B (respectievelijk -42% en -29%), niet-HDL-C (respectievelijk -49% en -34%) en C-reactive protein (respectievelijk -33% en -9%) significant. De effecten van ezetimibe/simvastatine op het HDL-C waren vergelijkbaar met die van simvastatine. Uit nadere analyse bleek dat ezetimibe/simvastatine het HDL-C in vergelijking met placebo significant verhoogde.

Tabel 3

Respons op ezetimibe/simvastatine bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (Gemiddelde^a % verandering t.o.v. onbehandelde baseline^b)

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

| | |
|---|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 28 van 37 |

| | | | | | |
|----------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|
| Ezetimibe 10 mg | 92 | -14 | -20 | +7 | -13 |
| Placebo | 93 | +2 | +3 | +2 | -2 |
| Ezetimibe/simvastatine per dosis | | | | | |
| 10/10 | 87 | -32 | -46 | +9 | -21 |
| 10/20 | 86 | -37 | -51 | +8 | -31 |
| 10/40 | 89 | -39 | -55 | +9 | -32 |
| 10/80 | 91 | -43 | -61 | +6 | -28 |
| Simvastatine per dosis | | | | | |
| 10 mg | 81 | -21 | -31 | +5 | -4 |
| 20 mg | 90 | -24 | -35 | +6 | -14 |
| 40 mg | 91 | -29 | -42 | +8 | -19 |
| 80 mg | 87 | -32 | -46 | +11 | -26 |

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

^b Baseline - gebruikt geen lipideverlagend middel

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


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

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

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

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

Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo bevat simvastatine. In twee grootschalige, placebogecontroleerde, klinische onderzoeken, de *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (20-40 mg; N=4444 patiënten) en de *Heart Protection Study* (40 mg; N=20.536 patiënten), werden de effecten van behandeling met simvastatine beoordeeld bij patiënten met een hoog risico op coronaire voorvallen vanwege een bestaande coronaire hartziekte, diabetes, perifeer vaatlijden, voorgeschiedenis van beroertes of ander cerebrovasculair lijden. Simvastatine bleek een verlaging te geven van: het risico op totale mortaliteit door vermindering van CHZ-

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 29 van 37 |

sterfte; het risico op niet-fataal myocardinfarct en beroerte; en de noodzaak tot coronaire en niet-coronaire revascularisatie-ingrepen.

In de *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH) werd het effect beoordeeld van behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) op ernstige vasculaire voorvallen (major vascular events - MVE's: gedefinieerd als fataal CHZ, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatie-ingreep) bij 12.064 patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Er was tussen de 2 groepen geen significant verschil in de incidentie van MVE's: simvastatine 20 mg (n=1553; 25,7%) versus simvastatine 80 mg (n=1477; 24,5%): RR 0,94, 95%-BI: 0,88-1,01. Het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen gedurende het 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% was voor patiënten die simvastatine 80 mg kregen versus 0,02% voor patiënten die 20 mg kregen. Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1%.

Pediatrische patiënten

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


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

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met ezetimibe/simvastatine 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 bij simvastatine 40 mg. Ezetimibe samen met

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 30 van 37 |

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 met simvastatine 40 mg. Bij de patiënten die ezetimibe en simvastatine equivalent aan ezetimibe/simvastatine (10 mg/80 mg, n=5) kregen, werd een LDL-C-verlaging van 29% ten opzichte van de baseline met simvastatine 40 mg verkregen.

Preventie van ernstige vasculaire voorvallen bij chronisch nierlijden

De *Study of Heart and Renal Protection (SHARP)* was een multinationalaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij 9438 patiënten met chronisch nierlijden, waarvan een derde bij baseline gedialyseerd werd. In totaal werden 4650 patiënten toegewezen aan ezetimibe/simvastatine 10/20 en 4620 aan placebo, en gedurende een mediane periode van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 62; 63% was man, 72% Kaukasisch, 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, t.o.v. placebo het LDL-C verminderd met 26% door simvastatine 20 mg alleen en 38% door ezetimibe/simvastatine 10/20 mg.

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

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


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

De afzonderlijke componenten van MVE bij alle gerandomiseerde patiënten staan in tabel 3. Ezetimibe/simvastatine gaf een significante vermindering van het risico op beroerte en revascularisatie, met niet-significante numerieke verschillen ten gunste van ezetimibe/simvastatine voor niet-fataal MI en cardiale dood.

Tabel 4

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

| Uitkomst | Ezetimibe/simvastatine 10/20 (N=4650) | Placebo (N=4620) | Risk 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 |

| | |
|---|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 31 van 37 |

| | | | | |
|---|-------------|-------------|------------------|-------|
| Cardiale sterfte | 253 (5,4%) | 272 (5,9%) | 0,93 (0,78-1,10) | 0,38 |
| Elke beroerte | 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 |
| Elke revascularisatie | 284 (6,1%) | 352 (7,6%) | 0,79 (0,68-0,93) | 0,004 |
| Major Atherosclerotic Events (MAE) ^b | 526 (11,3%) | 619 (13,4%) | 0,83 (0,74-0,94) | 0,002 |

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

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

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


Aortastenose

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

Het primaire eindpunt was een samenstelling van ernstige cardiovasculaire voorvallen, bestaande uit cardiovasculair sterfte, aortaklepvervanging, congestief hartfalen door progressie van AS, niet-fataal myocardinfarct, coronaire bypassoperatie, percutane coronaire interventie, hospitalisatie wegens instabiele angina pectoris, en niet-hemorragische beroerte. Subcategorieën van het primaire eindpunt vormden de voornaamste secundaire eindpunten.

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

Voorvallen die het primaire eindpunt vormden, traden op bij 333 patiënten (35,3%) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 355 patiënten (38,2%) in de placebogroep (hazard ratio in de ezetimibe/simvastatinegroep 0,96; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,83 tot 1,12; p=0,59). Aortaklepvervanging 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.

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 32 van 37 |

Kanker trad in de ezetimibe/simvastatinegroep vaker op (105 versus 70, $p=0,01$). De klinische relevantie van deze waarneming is onzeker omdat in de grotere SHARP-studie het totaal aantal patiënten met een 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

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

Ezetimibe

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

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

Simvastatine

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

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

Distributie

Ezetimibe


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

Simvastatine

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

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

Biotransformatie

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 33 van 37 |

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 stoffen die uit het geneesmiddel gevormd worden en die in het plasma zijn waargenomen en vertegenwoordigen respectievelijk ongeveer 10 tot 20% en 80 tot 90% van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibeglucuronide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibeglucuronide is ongeveer 22 uur.

Simvastatine

Simvastatine is een inactief 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 werkingsplaats, gevolgd door uitscheiding van geneesmiddelequivalenten in de gal. Als gevolg daarvan is de beschikbaarheid van actief geneesmiddel in de systemische circulatie laag.

Na een intraveneuze injectie van de β -hydroxyzuurmetabooliet was de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur.

Eliminatie

Ezetimibe

Na orale toediening van ^{14}C -ezetimibe (20 mg) aan proefpersonen vertegenwoordigde het totaal-ezetimibe ongeveer 93% van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78% en 11% van de toegediende radioactiviteit werd respectievelijk in de feces en 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 effluxtransporter BCRP.

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 34 van 37 |

Ouderen

De plasmaconcentraties van totaal-ezetimibe zijn ongeveer tweemaal zo hoog bij ouderen (≥ 65 jaar) dan 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).

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Ezetimibe

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

Een andere patiënt in dit onderzoek (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) vertoonde een 12 maal zo hoge blootstelling aan totaal-ezetimibe.

Simvastatine

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

Geslacht

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


SLCO1B1-polymorfisme

Dragers van het SLCO1B1-allel c.521T>C hebben een lagere OATP1B1-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) aan de meest voornamelijk actieve metabooliet, 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 diegene die normaliter met statines gepaard gaan. Sommige toxische effecten waren sterker dan die bij behandeling met alleen statines werden waargenomen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en/of farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening. In het klinisch onderzoek

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 35 van 37 |

traden dergelijke interacties niet op. Myopathie trad bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die verschillende malen hoger waren dan de therapeutische doses bij mensen (ongeveer 20 maal de AUC voor simvastatine en 1800 maal de AUC voor de actieve metabooliet). Er waren geen aanwijzingen dat gelijktijdige toediening met ezetimibe het myotoxische potentieel van simvastatine beïnvloedde.

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

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een gering aantal skeletale misvormingen (samengegroeide caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen.

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

Ezetimibe

Bij dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werd niet vastgesteld dat bepaalde organen gevoelig zouden zijn voor toxische effecten. Bij honden die vier weken lang met ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) werden behandeld, steeg de cholesterolconcentratie in de gal met een factor 2,5 tot 3,5.

In een eenjarig onderzoek bij honden die tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor de mens is niet bekend. Een lithogeen risico in samenhang met therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

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


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

Simvastatine

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 36 van 37 |

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Hypromellose 2910
Geel ijzeroxide (E172) – *alleen voor 10/10 mg tabletten*
Rood ijzeroxide (E172) – *alleen voor 10/20 mg tabletten*
Butylhydroxytolueen (E321).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg/10 mg tablets:

Blisterverpakking (OPA/Alu/PVC//Alu): 28, 30, 50, 98, 100 tabletten, in een doosje.

10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg tablets:

Blisterverpakking (OPA/Alu/PVC//Alu): 28, 30, 50, 90, 98, 100 tabletten, in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen


Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 123152: Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10 mg, tabletten
RVG 123153: Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/20 mg, tabletten

| | |
|--|--|
| Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/10; 10/20; 10/40 mg, tabletten RVG 123152, RVG 123153, RVG 123154 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2303 Pag. 37 van 37 |

RVG 123154: Ezetimibe/Simvastatine Aurobindo 10/40 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2019.

Datum van laatste verlenging: 22 maart 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 9: 24 augustus 2023