

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezetimibe/Simvastatin Teva CR 10 mg/10 mg tablety

Ezetimibe/Simvastatin Teva CR 10 mg/20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg a simvastatinum 10 mg.

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg a simvastatinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 10mg/10 mg obsahuje 51,631 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta 10mg/20 mg obsahuje 113,262 mg monohydrátu laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

10 mg/10 mg: světle hnědé, skvrnité, kulaté bikonvexní tablety o průměru 6 mm, hladké na jedné straně a s „511“ na straně druhé.

10 mg/20 mg: světle hnědé, skvrnité, kulaté bikonvexní tablety o průměru 8 mm, hladké na jedné straně a s „512“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), bez ohledu na to, zda předtím byli léčeni statinem.

Hypercholesterolemie

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné použití kombinovaného přípravku:

- u pacientů, kteří nejsou samotným statinem dostatečně kontrolováni
- u pacientů, kteří se již léčí statinem a ezetimibem.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s HoFH. Pacienti mohou dostávat i další přídatnou terapii (např. aferézu nízkodenzitního lipoproteinu [LDL]).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypercholesterolemie

Pacient musí být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR musí v dietě pokračovat.

Přípravek se podává perorálně. Dávkovací rozmezí přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je od 10/10 mg/den až po 10/80 mg/den večer. Všechny velikosti dávky nemusí být k dispozici ve všech členských státech. Běžná dávka je 10/20 mg/den nebo 10/40 mg/den podaná jednorázově večer. Dávka 10/80mg se doporučuje pouze u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých se při nižších dávkách nedosáhlo léčebných cílů a pokud se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz body 4.4 a 5.1). Při zahajování léčby nebo úpravě dávky je třeba vzít v úvahu koncentraci cholesterolu nízkodenzitního lipoproteinu (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), riziko ischemické choroby srdeční a odpověď na aktuální cholesterol snižující léčbu.

Dávku přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je nutno individuálně upravit podle známé účinnosti různých sil dávek přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR (viz bod 5.1, Tabulka 2) a podle odpovědi na aktuální cholesterol snižující léčbu. Úprava dávky, pokud je zapotřebí, se musí provádět s odstupem minimálně 4 týdnů. Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR lze podávat s jídlem nebo bez něj. Tableta nemá být rozdělena.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ve studii zaměřené na snížení rizika kardiovaskulárních příhod (IMPROVE-IT) byla počáteční dávka 10/40 mg jednou denně večer. Dávka 10/80 mg se doporučuje, pouze pokud se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Doporučená zahajovací dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR pro pacienty s homozygotní familiární hypercholesterolemií je 10/40 mg/den večer. Dávka 10/80 mg se doporučuje, pouze pokud se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz výše; body 4.3 a 4.4). Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR lze použít jako přídatný přípravek k dalším formám hypolipidemické léčby (např. LDL aferéza) u těchto pacientů nebo pokud není taková léčba k dispozici.

U pacientů užívajících lomitapid současně s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR překročit množství 10/40 mg denně (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je nutno podávat ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvstrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem, nebo přípravky obsahující elbasvir nebo grazoprevir současně s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR překročit hodnotu 10/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

U pacientů, kteří užívají hypolipidemické dávky niacinu (≥ 1 g/denně) současně s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR, nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR překročit hodnotu 10/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Starší populace

U starších pacientů není nutno dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Léčba musí být zahájena pod dohledem specialisty.

Dospívající ≥ 10 let věku (pubertální status: chlapci Tannerův stupeň II a vyšší a dívky, které již alespoň jeden rok menstrují): klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů (ve věku 10 až 17 let) jsou omezené. Obvyklá doporučená zahajovací dávka je 10/10 mg jednou denně večer. Doporučené dávkové rozmezí je 10/10 až maximálně 10/40 mg/den (viz body 4.4 a 5.2).

Děti < 10 let: přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR se u dětí mladších 10 let kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.2). Zkušenosti s dětmi před pubertou jsou omezené.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pughovo skóre 5 až 6) není nutno dávkování upravovat. Nedoporučuje se podávat přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR pacientům se středně těžkou (Child Pughovo skóre 7 až 9) nebo s těžkou dysfunkcí jater (Child Pughovo skóre > 9). (Viz body 4.4 a 5.2.)

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace >60 ml/min/1,73 m²) není vyžadována úprava dávkování. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin a odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² je doporučena dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR 10/20 mg jednou denně večer (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Vyšší dávky je nutno podávat opatrně.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je určen k perorálnímu podání. Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR může být podáván jedenkrát denně večer.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz.

Současné podávání účinných inhibitorů CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) (např. itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu, inhibitorů HIV-proteázy (např. nelfinaviru), bocepreviru, telapreviru, nefazodonu a léčiv obsahujících kobicistat) (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání gemfibrozilu, cyklosporinu nebo danazolu (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání lomitapidu s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR v dávce $>10/40$ mg u pacientů s HoFH (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Myopatie / Rhabdomyolýza

Po uvedení ezetimibu na trh byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala statiny současně s ezetimibem. Rhabdomyolýza však byla velmi vzácně popsána při monoterapii ezetimibem a velmi vzácně po přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že mohou vyvolat zvýšené riziko rozvoje rhabdomyolýzy.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR obsahuje simvastatin. Simvastatin, podobně jako jiné inhibitory HMG CoA reduktázy, ojediněle vyvolává myopatii projevující se svalovou bolestí, citlivostí nebo slabostí při hodnotách kreatinkinázy (CK) vyšších než 10násobek horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Někdy má myopatie podobu rhabdomyolýzy bez akutního selhání ledvin nebo s ním na podkladě myoglobinurie a velmi vzácně se vyskytly případy úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje s vysokým stupněm aktivity inhibitorů HMG CoA reduktázy v plazmě (tj. zvýšením hladiny simvastatinu a kyseliny simvastatinové v plazmě), což může být částečně způsobeno interakcí léčiv, která interferují s metabolismem simvastatinu a/nebo transportními dráhami (viz bod 4.5).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG CoA reduktázy závisí riziko myopatie / rhabdomyolýzy na dávce simvastatinu. V databázi klinické studie, ve které bylo léčeno 41413 pacientů simvastatinem, z nichž 24747 (přibližně 60%) bylo zařazeno do studií s mediánem doby pozorování alespoň 4 roky, byl výskyt myopatie přibližně 0,03%, 0,08% a 0,61% při dávkách 20, 40 a 80 mg/den v uvedeném pořadí. V těchto studiích byli pacienti pečlivě sledováni a některé léčivé přípravky, u kterých dochází k interakci, byly vyloučeny.

V klinické studii, kde byli pacienti s infarktem myokardu v anamnéze léčeni simvastatinem v dávce 80 mg/den (střední hodnota doby pozorování 6,7 roku), byla incidence myopatie přibližně 1,0% v porovnání s 0,02% u pacientů léčených dávkou 20 mg/den. Přibližně polovina těchto případů myopatie se objevila během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby byla přibližně 0,1%. (Viz body 4.8 a 5.1.)

Riziko myopatie je v porovnání s jinými terapiemi založenými na statinech u pacientů léčených přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR v dávce 10/80 mg vyšší, přičemž účinnost ohledně snížení LDL-C je podobná. Proto se přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR v dávce 10/80 mg smí používat pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých nebylo léčebných cílů dosaženo při nižších dávkách a tam, kde se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky. U pacientů užívajících přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR v dávce 10/80 mg, u nichž je potřebné interagující léčivo, se musí použít nižší dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR nebo alternativní režim založený na statinech s nižším potenciálem k lékovým interakcím (viz dále Opatření ke snížení rizika myopatie způsobeného interakcemi léčivých přípravků a body 4.2, 4.3 a 4.5).

Ve studii IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bylo randomizováno 18144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg denně (n=9067) nebo 40 mg simvastatinu denně (n=9077). Během mediánu

sledování 6,0 roku byla incidence myopatie u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové kreatinkinázy (CK) ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo CK ≥ 10000 IU/l bez prokázaného renálního poškození. (Viz bod 4.8.)

V klinické studii, ve které bylo randomizováno více než 9000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin do skupiny léčené ezetimibem / simvastatinem 10/20 mg denně (n=4650) nebo placebem (n=4620) (medián doby pozorování 4,9 roku), byla incidence myopatie 0,2 % u ezetimibu / simvastatinu a 0,1 % u placeba. (Viz bod 4.8.)

V klinické studii, ve které byli pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění léčení simvastatinem v dávce 40 mg/den (medián doby sledování 3,9 roku), byla incidence myopatie přibližně 0,05 % u pacientů jiného než čínského původu (n=7367) v porovnání s 0,24 % u pacientů čínského původu (n=5468). Protože jediná asijská populace hodnocená v této klinické studii byla čínská, je třeba být opatrný při předepisování ezetimibu / simvastatinu asijským pacientům a musí být použita nejnižší možná dávka.

Snížení funkce transportních proteinů

Snížení funkce jaterních OATP transportních proteinů může zvyšovat systémovou expozici simvastatinu a zvyšovat riziko myopatie a rhabdomyolýzy. Snížení jejich funkce se může vyskytovat jako důsledek inhibice interagujícími přípravky (např. cyklosporin) nebo u pacientů, kteří jsou nosiči genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienti, kteří jsou nosiči alely genu SLCO1B1 (c.521T>C) kódující méně aktivní OATP1B1 protein, mají zvýšenou systémovou expozici simvastatinu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užíváním vysokých dávek simvastatinu (80 mg) je obecně, bez genetického testování, asi 1 %. Na základě výsledků studie SEARCH mají homozygotní nosiči alely C (nazýváni také CC), kteří jsou léčení 80 mg simvastatinu, v průběhu jednoho roku léčby riziko vzniku myopatie 15 %, zatímco u heterozygotních nosičů alely C (CT) je riziko 1,5 %. U nosičů nejčastějšího genotypu (TT) (viz bod 5.2) je odpovídající riziko 0,3 %. Tam, kde je to možné, má být v rámci posouzení individuálních přínosů a rizik léčby před předepsáním simvastatinu v dávce 80 mg zvaženo genetické vyšetření na přítomnost alely C a u nosičů genotypu CC se má od předepsání vysoké dávky upustit. Nepřítomnost tohoto genu při genetickém vyšetření ovšem nevylučuje, že se myopatie může vyskytnout.

Měření kreatinkinázy

Koncentrace kreatinkinázy (CK) se nesmí měřit po namáhavém fyzickém zatížení nebo při jakékoli jiné věrohodné příčině zvýšení CK, protože se tak ztěžuje interpretace hodnot. Pokud jsou koncentrace CK statisticky zvýšené při výchozím vyšetření (> 5 násobek ULN), je nutno k potvrzení výsledků stanovit koncentrace znovu za 5 až 7 dní.

Před léčbou

Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR nebo se dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR zvyšuje, je nutno poučit o riziku myopatie a upozornit je na nutnost okamžitě ohlásit jakoukoli nevysvětlenou svalovou bolest, citlivost nebo slabost.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s faktory predispozice k rhabdomyolýze. Aby byla stanovena základní referenční hodnota, je nutno změřit koncentraci CK ještě před zahájením léčby v následujících případech:

- starší pacienti (věk ≥ 65 let)
- ženské pohlaví
- porucha renální funkce
- nekontrolovaná hypotyreóza
- dědičné onemocnění svalů v osobní nebo rodinné anamnéze
- svalová toxicita při použití statinu nebo fibrátu v anamnéze
- závislost na alkoholu.

V takových případech je nutno zvážit riziko léčby v poměru k možnému přínosu a doporučuje se klinické sledování. Pokud již pacient dříve trpěl poruchou svalové funkce při užívání fibrátu nebo statinu, je nutno zahajovat léčbu jakýmkoli přípravkem obsahujícím statin (jako je přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR) s opatrností. Pokud jsou koncentrace CK při výchozím vyšetření statisticky významně zvýšeny (>5 násobek ULN), nelze léčbu zahájit.

Během léčby

Jestliže během léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR pociťuje pacient svalovou bolest, slabost nebo křeče, je nutno mu změřit hodnotu CK. Pokud se zjistí, že hodnoty jsou i bez zvýšené tělesné námahy statisticky významně zvýšené (>5 násobek ULN), je třeba léčbu ukončit. Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní nepříjemné pocity, a to i pokud jsou hodnoty CK < 5 násobek ULN, je nutno zvážit vysazení léčby. Při podezření na myopatii z jiných příčin je nutno léčbu přerušit.

Během nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována persistentní proximální svalovou slabostí a zvýšenou sérovou hladinou kreatinkinázy, které přetrvávají navzdory přerušení léčby statiny (viz bod 4.8).

Jestliže příznaky odezní a hodnota CK se vrátí k normálu, lze zvážit možnost obnovení léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR nebo jiným přípravkem obsahujícím statin v nejnižší dávce a při důsledném sledování pacienta.

Vyšší míra myopatie byla pozorována u pacientů titrovaných na dávku simvastatinu 80 mg (viz bod 5.1). Doporučuje se pravidelné měření kreatinkinázy, protože může být užitečné při identifikaci subklinických případů myopatie. Takové monitorování však nezaručuje, že se myopatii zabrání.

Léčbu přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je třeba dočasně vysadit několik dní před plánovaným chirurgickým zákrokem a pokud nastane vážný zdravotní nebo chirurgický stav.

Opatření ke snížení rizika myopatie způsobeného interakcemi léčivých přípravků (viz také bod 4.5)

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se významně zvyšuje současným podáváním ezetimibu/simvastatinu a účinných inhibitorů CYP3A4 (jako jsou itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon a léčivé přípravky obsahující kobicistat), stejně jako cyklosporinu, danazolu a gemfibrozilu. Podávání těchto léčivých přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kvůli simvastatinu jako složce přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR se riziko myopatie a rhabdomyolýzy zvyšuje také při současném podávání dalších fibrátů, hypolipidemických dávek (≥ 1 g/den) niacinu nebo při současném užívání amiodaronu, amlodipinu, verapamilu

nebo diltiazemu s určitými dávkami přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR (viz body 4.2 a 4.5). Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvyšovat při současném podávání kyseliny fusidové s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR. U pacientů s HoFH může být toto riziko zvýšeno užíváním lomitapidu současně s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR (viz bod 4.5).

Proto, pokud se týče inhibitorů CYP3A4, je současné užívání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavirem), boceprevirem, telaprevirem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba silnými inhibitory CYP3A4 (látkami, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) nezbytná, musí se po dobu léčby terapie přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR přerušit (a zvážit podávání jiného statinu). Navíc je nutná opatrnost při současném užívání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR s některými dalšími méně účinnými inhibitory CYP3A4: flukonazolem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.5). Je nutno se vyvarovat současného požívání grapefruitové šťávy a přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR.

Simvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou, nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémová léčba kyselinou fusidovou považována za nezbytnou, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. U pacientů léčených kombinací kyseliny fusidové a statinu byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika případů úmrtí) (viz bod 4.5). Pacienta je nutno poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se objeví jakékoli příznaky slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statiny lze znovu zahájit sedm dní po podání poslední dávky kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcích, je možno o potřebě současného podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR a kyseliny fusidové uvažovat pouze případ od případu pod pečlivým lékařským dohledem.

Kombinovanému užívání ezetimibu a simvastatinu v dávkách nad 10/20 mg denně současně s hypolipidemickými dávkami niacinu (≥ 1 g/den) je třeba se vyhnout, pokud není pravděpodobné, že klinický přínos pro pacienta převáží nad zvýšeným rizikem myopatie (viz body 4.2 a 4.5).

Současné podávání inhibitorů reduktázy HMG CoA a niacinu (kyseliny nikotinové) v lipidy modifikujících dávkách (≥ 1 g/den) bylo spojeno se vzácnými případy myopatie / rhabdomyolýzy, přičemž každá z těchto látek může myopatii způsobit sama.

V klinické studii (medián doby sledování 3,9 roku) zahrnující pacienty s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění a s dobře kontrolovanými hladinami LDL cholesterolu při dávce simvastatinu 40 mg/den s nebo bez ezetimibu v dávce 10 mg nebyl při přidavku lipidy modifikujících dávek (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové) u kardiovaskulárních výsledků žádný přidáný benefit. Proto lékaři zvažující kombinovanou léčbu simvastatinem a niacinem (kyselinou nikotinovou) v lipidy modifikujících dávkách (≥ 1 g/den) nebo přípravky s obsahem niacinu musí pečlivě zvážit možné přínosy a rizika a pacienty pečlivě sledovat s ohledem na jakékoli projevy a symptomy bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů, zejména během prvních měsíců léčby a při zvyšování dávky kteréhokoli z léčivých přípravků.

Kromě toho byla v této studii incidence myopatie přibližně 0,24 % u pacientů čínského původu užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebo kombinaci ezetimib/simvastatin v dávce

10/40 mg v porovnání s 1,24 % u pacientů čínského původu užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebo kombinaci ezetimib/simvastatin v dávce 10/40 mg s kombinací kyselina nikotinová/laropiprant v dávce 2000 mg/40 mg s řízeným uvolňováním. Protože jediná asijská populace hodnocená v této studii byla čínská, a protože incidence myopatie je vyšší u pacientů čínského původu než u pacientů jiného původu, současné podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR s lipidy modifikujícími dávkami (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové) se u asijských pacientů nedoporučuje.

Acipimox je strukturně příbuzný s niacinem. Ačkoliv acipimox nebyl studován, riziko toxických účinků na svaly může být podobné jako u niacinu.

Kombinovaného užívání ezetimibu a simvastatinu v dávkách nad 10/20 mg denně současně s amiodaronem, amlodipinem, verapamilem nebo diltiazemem je nutno se vyvarovat. U pacientů s HoFH je třeba se vyvarovat současného užívání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR v dávkách vyšších než 10/40 mg denně s lomitapidem. (Viz body 4.2, 4.3 a 4.5.)

Pacienti užívající spolu s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR, zejména s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR obsahujícím vyšší dávky, jiné léčivé přípravky, u nichž je uvedeno, že v terapeutických dávkách mají středně silný inhibiční účinek na CYP3A4, mohou být vystaveni vyššímu riziku myopatie. Pokud se přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR podává současně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně 2- až 5násobně), může být nutná úprava dávky. U některých středně silných inhibitorů CYP3A4, např. diltiazemu, se doporučuje maximální dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR 10/20 mg (viz bod 4.2).

Simvastatin je substrát efluxního transportéru proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP). Současné podávání přípravků inhibujících BCRP (jako je elbasvir a grazoprevir) může vést ke zvýšení koncentrací simvastatinu v plazmě a ke zvýšení rizika myopatie; proto je třeba zvážit úpravu dávky simvastatinu v závislosti na předepsané dávce. Současné podávání elbasviru a grazopreviru se simvastatinem nebylo sledováno; každopádně **u pacientů současně léčených přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir denní dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR nemá přesáhnout 10/20 mg** (viz bod 4.5).

Bezpečnost a účinnost kombinace ezetimib / simvastatin podávané současně s fibráty nebyly sledovány. Existuje zvýšené riziko myopatie, jestliže je simvastatin užíván současně s fibráty (zejména s gemfibrozilem). Proto je současné užívání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR s gemfibrozilem kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné užívání s jinými fibráty se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Daptomycin

Při podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin a ezetimib/simvastatin) současně s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy. Je třeba opatrnosti při předepisování inhibitorů HMG-CoA reduktázy s daptomycinem, protože obě dvě tyto látky mohou způsobit myopatii a/nebo rhabdomyolýzu, i když jsou podávány samostatně. Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR u pacientů užívajících daptomycin s výjimkou případů, kdy přínosy souběžné léčby převáží nad potenciálními riziky. Pro bližší informace o možných interakcích s inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatinu a ezetimib/simvastatinu) a pro další pokyny týkající se sledování si přečtěte informace o předepisování daptomycinu. (Viz bod 4.5)

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích současného podávání ezetimibu se simvastatinem bylo pozorováno postupné zvyšování koncentrací transamináz (≥ 3 násobek ULN) (viz bod 4.8).

Ve studii IMPROVE-IT bylo randomizováno 18144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg denně (n=9067) nebo 40 mg simvastatinu denně (n=9077). Během mediánu sledování 6,0 roku byla incidence následných zvýšení hladin transamináz ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu. (Viz bod 4.8).

V kontrolované klinické studii, ve které bylo randomizováno více než 9000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10/20 mg denně (n=4650) nebo placebem (n=4620) (medián doby pozorování 4,9 roku), byla incidence následných zvýšení transamináz ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 0,7 % u ezetimibu/simvastatinu a 0,6 % u placeba (viz bod 4.8).

Doporučuje se provést vyšetření jaterní funkce ještě před zahájením léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR a dále kdykoli je to z klinického hlediska indikováno. U pacientů titrovaných na 10/80 mg dávku je vždy nutno provést další vyšetření před titrací, 3 měsíce po titraci na 10/80 mg dávku a dále pravidelně (např. každého půl roku) po dobu prvního roku léčby. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům se zvýšenými sérovými koncentracemi transamináz a u těchto pacientů je nutno měření brzy opakovat a pak provádět častěji. Při zjištění progresu zvyšování koncentrací transamináz, zvláště pokud se zvýší na trojnásobek ULN a zvýšení přetrvává, je nutno přípravek vysadit. Mějte na paměti, že ALT se může uvolňovat ze svalů, proto vzestup ALT s CK může ukazovat na myopatii (viz výše myopatie / rhabdomyolýza).

U pacientů užívajících statiny, včetně simvastatinu, existují vzácná poregistrační hlášení fatálního a nefatálního selhání jater. Pokud se během léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR objeví závažné poškození jater s klinickými symptomy a/nebo hyperbilirubinemií nebo žloutenkou, léčbu je nutno ihned přerušit. Pokud se nezjistí žádná jiná etiologie, přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR znovu nenasazujte.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je nutno podávat opatrně pacientům konzumujícím alkohol ve větším množství.

Porucha funkce jater

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje těmto jedincům přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR podávat (viz bod 5.2).

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného současně se simvastatinem pacientům ve věku 10 až 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla hodnocena v kontrolované klinické studii u dospívajících chlapců (Tannerův stupeň II nebo vyšší) a dívek, které již alespoň rok menstruovaly.

V této omezené kontrolované studii obecně nebyl u dospívajících chlapců nebo dívek prokázán žádný detekovatelný účinek na růst a pohlavní zrání, ani žádný účinek na

menstruační cyklus u dívek. Nicméně účinky ezetimibu na růst a pohlavní zrání při trvání léčby > 33 týdnů nebyly hodnoceny (viz body 4.2 a 4.8).

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného současně s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyly u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnoceny.

Ezetimib nebyl u pacientů mladších 10 let nebo dívek před první menstruací hodnocen. (Viz body 4.2 a 4.8.)

Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let s ohledem na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného společně s fibráty nebyly zkoumány (viz výše a body 4.3 a 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přidá přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno řádně sledovat hodnotu International Normalised Ratio (INR) (viz bod 4.5).

Intersticiální plicní choroba

U některých statinů, včetně simvastatinu, byly hlášeny případy intersticiální plicní choroby, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek tělesné hmotnosti a horečka). V případě podezření, že se u pacienta vyvinula intersticiální plicní choroba, musí být léčba přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR vysazena.

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

K potenciálním interakcím inhibitorů HMG-CoA reduktázy může přispět více mechanismů. Léčivé nebo rostlinné přípravky, které inhibují některé enzymy (např. CYP3A4) a/nebo transportní dráhy (např. OATP1B) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci simvastatinu a kyseliny simvastatinové, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie/rhabdomyolýzy.

Konzultujte informace o předepisování všech souběžně užívaných léčivých přípravků pro bližší informace o možných interakcích se simvastatinem a/nebo o jejich potenciálu ovlivnit enzymy či transportéry a o možných úpravách dávky a režimů.

Farmakodynamické interakce

Interakce s hypolipidemiky, které mohou při samostatném podávání vyvolat myopatii

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání simvastatinu s fibráty. Navíc dochází k farmakokinetické interakci simvastatinu s gemfibrozilem, která vede ke zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu (viz dále Farmakokinetické interakce a body 4.3 a 4.4). Vzácne případy myopatie / rhabdomyolýzy se vyskytly při současném podávání simvastatinu s niacinem v lipidy modifikujících dávkách (≥ 1 g/den) (viz bod 4.4).

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluče s následným rozvojem cholelitiázy. V preklinické studii se psy zvýšil ezetimib cholesterol ve žlučnickové žluči (viz bod 5.3). I když význam tohoto preklinického zjištění pro člověka není znám, současné podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR a fibrátů se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Doporučení pro předepisování pro vzájemně reagující látky jsou shrnuty v tabulce níže (další podrobnosti jsou uvedeny v textu; viz také body 4.2, 4.3 a 4.4).

Lékové interakce související se zvýšeným rizikem myopatie / rhabdomyolýzy

Interagující látky	Preskripční doporučení
<u>Silné inhibitory CYP 3A4, např.:</u> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Cyklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindikováno s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR
Jiné fibráty Kyselina fusidová	Nedoporučuje se podávat s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR
Niacin (kyselina nikotinová) (≥ 1 g/den)	Nedoporučuje se podávat s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR u asijských pacientů
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Niacin (≥ 1 g/den) Elbasvir Grazoprevir	Nesmí být překročena dávka 10/20 mg přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR denně

Lomitapid	U pacientů s HoFH, nesmí být překročena dávka 10/40 mg přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR denně
Daptomycin	Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR u pacientů užívajících daptomycin s výjimkou případů, kdy přínosy souběžné léčby převáží nad potenciálními riziky (viz bod 4.4).
Tikagrelor	Nedoporučuje se podávat dávky vyšší než 10/40 mg přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR denně.
Grapefruitová šťáva	Je třeba se vyvarovat požití grapefruitové šťávy během podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR

Působení jiných léků na přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR

Niacin: ve studii na 15 zdravých dospělých způsobilo souběžné podávání ezetimibu/simvastatinu (10/20 mg denně po dobu 7 dní) mírný vzestup středních hodnot plochy pod křivkou AUC niacinu (22 %) a nikotinyglycinu (19 %) podávaných v přípravku NIASPAN tablety s prodlouženým uvolňováním (1 000 mg po dobu 2 dní a 2000 mg po dobu 5 dní po nízkotučné snídani). Ve stejné studii současně podávaný přípravek NIASPAN lehce zvyšoval střední hodnoty plochy pod křivkou AUC ezetimibu (9 %), celkového ezetimibu (26 %), simvastatinu (20 %) a kyseliny simvastatinové (35 %) (viz bod 4.2 a 4.4).

Studie lékových interakcí s vyššími dávkami simvastatinu nebyly provedeny.

Ezetimib

Antacida: současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, nemělo však žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Kolestyramin: současné podávání kolestyraminu zmenšilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snížení LDL-C při přidávání ezetimibu/simvastatinu k kolestyraminu se může touto interakcí zpomalit (viz bod 4.2).

Cyklosporin: ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10 mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3-7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n=17). V další studii se u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. V crossover studii ve dvou obdobích, která se provedla se 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100 mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Současné podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR a cyklosporinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fibráty: současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrace celkového ezetimibu přibližně 1,5násobně a přibližně 1,7násobně v tomto pořadí. I když se uvedená zvýšení nepovažují za klinicky významná, současné podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR s gemfibrozilem je kontraindikováno a s jinými fibráty se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.4).

Simvastatin

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4. Účinné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko myopatie a rhabdomyolýzy tím, že zvyšují plazmatickou koncentraci inhibitorů HMG CoA reduktázy během léčby simvastatinem. Mezi tyto inhibitory patří itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon a léčivé přípravky obsahující kobicistat. Současné podávání itraconazolu vedlo k více než 10násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové (aktivní metabolit beta hydroxykyseliny). Telithromycin vedl k 11násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Kombinace s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavirem), boceprevirem, telaprevirem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat je kontraindikována, stejně tak s gemfibrozilem, cyklosporinem a danazolem (viz bod 4.3). Pokud je léčba silnými inhibitory CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) nevyhnutelná, je nutno během této léčby podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR dočasně přerušit (a zvážit podávání jiného statinu). Opatrnosti je třeba při podávání kombinace přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR s některými jinými, méně účinnými inhibitory CYP3A4: flukonazolem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4).

Tikagrelor: Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu zvyšovalo C_{max} a AUC simvastatinu o 81 %, resp. 56 % a zvyšovalo C_{max} a AUC kyseliny simvastatinové o 64 %, resp. 52 % s individuálním zvýšením až na 2-3násobek. Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg denně může vyvolat nežádoucí účinky simvastatinu a má být zváženo z pohledu možného prospěchu. Nebyl prokázán vliv simvastatinu na plazmatické koncentrace tikagreloru. Nedoporučuje se souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg.

Flukonazol: V souvislosti se současným podáváním simvastatinu a flukonazolu byly hlášeny vzácné případy rhabdomyolýzy. (viz bod 4.4).

Cyklosporin: riziko rozvoje myopatie / rhabdomyolýzy se při současném podávání cyklosporinu a přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR zvyšuje. Proto je podávání spolu s cyklosporinem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Přestože není mechanismus zcela objasněn, zdá se, že cyklosporin zvětšuje AUC inhibitorů HMG CoA reduktázy. Zvětšení velikosti AUC kyseliny simvastatinové, je nejspíše zčásti v důsledku inhibice CYP3A4 a/nebo OATP1B1.

Danazol: riziko rozvoje myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání danazolu s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR, proto je podávání danazolu kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Gemfibrozil: gemfibrozil zvětšuje velikost AUC simvastatinové kyseliny 1,9násobně, nejspíše v důsledku blokády dráhy glukuronidace a/nebo OATP1B1 (viz body 4.3 a 4.4). Současné podávání s gemfibrozilem je kontraindikováno.

Kyselina fusidová: riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika smrtelných případů). Současné podávání této kombinace může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím obou látek. Pokud je léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR. **Viz také bod 4.4.**

Amiodaron: riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání amiodaronu se simvastatinem (viz bod 4.4). V klinické studii byla myopatie hlášena u 6 % pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg a amiodaronem. Proto nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR u pacientů současně léčených amiodaronem přesáhnout 10/20 mg denně.

Blokátory vápníkového kanálu

- *Verapamil*: riziko myopatie a rhabdomyolýzy je současným podáváním verapamilu se simvastatinem v dávce 40 nebo 80 mg zvýšeno (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání simvastatinu a verapamilu k 2,3násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, zčásti nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR proto nesmí překročit hodnotu 10/20 mg denně u pacientů užívajících současně verapamil.
- *Diltiazem*: riziko myopatie a rhabdomyolýzy je současným podáváním diltiazemu se simvastatinem v dávce 80 mg zvýšeno (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vyvolalo současné podávání diltiazemu a simvastatinu 2,7násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR proto nesmí překročit hodnotu 10/20 mg denně u pacientů současně užívajících diltiazem.
- *Amlodipin*: pacienti, kterým se podává amlodipin, léčení současně simvastatinem jsou vystaveni vyššímu riziku myopatie. Ve farmakokinetické studii způsobilo současné podání amlodipinu 1,6násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové. Proto u pacientů současně léčených amlodipinem nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR přesáhnout 10/20 mg denně.

Lomitapid: při současném podávání simvastatinu s lomitapidem může být riziko myopatie a rhabdomyolýzy zvýšeno (viz body 4.3 a 4.4). Proto u pacientů s HoFH, kteří užívají současně lomitapid, nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR překročit 10/40 mg denně.

Středně silné inhibitory CYP3A4: pacienti užívající spolu s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR, zejména s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR obsahujícím vyšší dávky, jiná léčiva, u nichž je uvedeno, že mají středně silný inhibiční účinek na CYP3A4, mohou být vystaveni vyššímu riziku myopatie (viz bod 4.4).

Inhibitory transportního proteinu OATP1B1: kyselina simvastatinová je substrát transportního proteinu OATP1B1. Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory transportního proteinu OATP1B1, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kyseliny simvastatinové a ke zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.3 a 4.4).

Inhibitory proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP): Současné podávání léčivých přípravků inhibujících BCRP, včetně přípravků obsahujících elbasvir nebo grazoprevir, může vést ke zvýšení koncentrací simvastatinu v plazmě a ke zvýšení rizika myopatie (viz bod 4.2 a 4.4).

Grapefruitová šťáva: grapefruitová šťáva inhibuje cytochrom P450 3A4. Současná konzumace velkých množství (nad 1 litr denně) grapefruitové šťávy a simvastatinu vedla k

7násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové. Příjem 240 ml grapefruitové šťávy ráno a podání simvastatinu večer také vedlo k 1,9násobnému zvýšení. Konzumaci grapefruitové šťávy v průběhu léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je proto nutno se vyvarovat.

Kolchicin: při současném podávání kolchicinu a simvastatinu se objevila hlášení myopatie a rhabdomyolýzy, a to u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících tuto kombinaci se doporučuje pečlivé klinické sledování.

Rifampicin: jelikož je rifampicin silným induktorem CYP3A4, může se u pacientů dlouhodobě léčených rifampicinem (např. léčba tuberkulózy) objevit ztráta účinku simvastatinu. Ve farmakokinetické studii na normálních dobrovolnících byla při současném podání rifampicinu plocha pod křivkou průběhu koncentrace kyseliny simvastatinové v plazmě (AUC) snížena o 93 %.

Niacin: byly pozorovány případy myopatie/rhabdomyolýzy při současném podávání simvastatinu a lipidy modifikujících dávek (≥ 1 g/den) niacinu (viz bod 4.4).

Daptomycin: Riziko myopatie/rhabdomyolýzy může být zvýšeno při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. simvastatinu a ezetimib/simvastatinu) a daptomycinu (viz bod 4.4).

Účinky přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ezetimib

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450 metabolizující léčivé látky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivými látkami, o nichž je známo, že se metabolizují cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antikoagulancia: ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný statisticky významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách International Normalised Ratio (INR) u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanciu nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Simvastatin

Simvastatin nemá na cytochrom P450 3A4 inhibiční účinek. Neočekává se tedy, že by simvastatin ovlivňoval plazmatické koncentrace látek biotransformovaných cytochromem P450 3A4.

Perorální antikoagulancia: ve dvou klinických studiích, jedné se zdravými dobrovolníky a druhé s pacienty s hypercholesterolemií, simvastatin v dávkách 20-40 mg/denně mírně potencoval účinek kumarinových antikoagulancií: protrombinový čas, uváděný jako International Normalised Ratio (INR), se prodloužil z výchozí hodnoty 1,7 na 1,8 ve studii s dobrovolníky a z 2,6 na 3,4 ve studii s pacienty. Byly popsány velmi vzácné případy zvýšení INR. U pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia je třeba před zahájením léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR stanovit protrombinový čas a poté ho stanovovat dostatečně často v počátcích léčby, aby byla jistota, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Po stabilizaci protrombinového času jej lze sledovat v intervalech obvykle doporučovaných pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Tento postup je třeba opakovat při změně dávky přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR nebo jeho

vysazení. U pacientů, kteří neužívali antikoagulantia, nebyla léčba simvastatinem spojována s krvácením nebo se změnami protrombinového času.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ateroskleróza je chronický děj a za normálních okolností by vysazení hypolipidemických léčivých přípravků během těhotenství mělo mít minimální dopad na dlouhodobé riziko související s primární hypercholesterolemií.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR

Během těhotenství je přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR kontraindikován. O užívání kombinace ezetimib / simvastatin během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie kombinační terapie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu. (Viz bod 5.3.)

Simvastatin

Bezpečnost simvastatinu u těhotných žen nebyla hodnocena. U těhotných žen se neprováděly žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Vzácně se objevily zprávy o vrozených anomáliích po nitroděložní expozici inhibitorům HMG CoA reduktázy. V analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství s expozicí simvastatinu nebo jinému blízkce příbuzného inhibitoru HMG CoA reduktázy v prvním trimestru byla incidence vrozených anomálií srovnatelná s hodnotou pozorovanou u celkové populace. Uvedený počet těhotenství byl ze statistického hlediska dostatečný k vyloučení 2,5násobného nebo většího nárůstu vrozených anomálií ve srovnání s běžnou incidencí.

Přestože nejsou k dispozici důkazy o tom, že by se výskyt vrozených anomálií u potomstva pacientů užívajících simvastatin nebo jiný blízkce příbuzný inhibitor HMG CoA reduktázy lišil od hodnot pozorovaných u celkové populace, může podávání simvastatinu nastávající matce snížit koncentrace mevalonátu u plodu; mevalonát je prekurzorem biologické syntézy cholesterolu. Z tohoto důvodu se nesmí přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR podávat těhotným ženám, ženám, které se snaží otěhotnět nebo ženám, které se domnívají, že jsou těhotné. Léčbu přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je třeba vysadit na dobu těhotenství nebo do ověření, že žena není těhotná. (Viz bod 4.3.)

Ezetimib

Klinické údaje o podávání ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici.

Kojení

Během kojení je přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR kontraindikován. Studie s potkany prokázaly, že ezetimib se vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se léčivé látky přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR vylučují do lidského mateřského mléka. (Viz bod 4.3.)

Fertilita

Ezetimib

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se vlivu ezetimibu na fertilitu člověka. Ezetimib nemá žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

Simvastatin

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se vlivu simvastatinu na fertilitu člověka. Simvastatin nemá žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo ovládání strojů je však třeba vzít v úvahu, že byly popsány závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek s kombinací ezetimibu a simvastatinu (nebo současné podávání ezetimibu a simvastatinu odpovídající kombinaci ezetimibu a simvastatinu) byl hodnocen z hlediska bezpečnosti v klinických studiích přibližně u 12 000 pacientů.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem ($n = 2\,404$) a s vyšší incidencí než u placebo ($n = 1\,340$), a u pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem ($n = 9\,595$) a s vyšší incidencí než u statinů podávaných samostatně ($n = 8\,883$) v klinických studiích s ezetimibem nebo simvastatinem a/nebo hlášeních po uvedení ezetimibu/simvastatinu, ezetimibu nebo simvastatinu na trh. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v Tabulce 1 podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je seřazena následujícím způsobem: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) včetně izolovaných případů, není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Frekvence	
Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	trombocytopenie, anemie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	anafylaxe
Není známo	hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	poruchy spánku; insomnie
Není známo	deprese
Poruchy nervového systému	
Méně časté	závrať; bolest hlavy; parestezie
Není známo	periferní neuropatie, poruchy paměti, myasthenia gravis
Poruchy oka	
Vzácné	rozmazané vidění; postižení zraku
Není známo	oční forma myastenie
Cévní poruchy	
Není známo	návaly horka; hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	

Není známo	kašel, dyspnoe, intersticiální plicní choroba (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	bolest břicha; břišní diskomfort; bolest v horní části břicha; dyspepsie; flatulence; nauzea; zvracení; břišní distenze; průjem; sucho v ústech; refluxní choroba jícnu
Není známo	zácpa; pankreatitida; gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	hepatitida/žloutenka; fatální a nefatální selhání jater; cholelitiáza; cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	pruritus; vyrážka; kopřivka
Velmi vzácné	lichenoidní lékový výsev
Není známo	alopecie; erythema multiforme; angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	myalgie
Méně časté	artralgie; svalové spasmy; svalová slabost; muskuloskeletální dyskomfort; bolest krku; bolest v končetinách; bolest zad; muskuloskeletální bolest
Velmi vzácné	ruptura svalu
Není známo	svalové křeče, myopatie* (včetně myozitidy); rhabdomyolýza s akutním selháním ledvin nebo bez něj (viz bod 4.4); tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou; imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM)**
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné	gynaecomastie
Není známo	erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	astenie; bolest na hrudi; únava; malátnost; periferní edém
Není známo	bolest
Vyšetření	
Časté	zvýšení ALT a/nebo AST; zvýšení kreatinkinázy v krvi
Méně časté	zvýšení bilirubinu v krvi; zvýšení kyseliny močové v krvi; zvýšení gamma-glutamyltransferázy; zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru; přítomnost proteinů v moči; snížení tělesné hmotnosti
Není známo	zvýšení hodnoty alkalické fosfatázy; abnormální hodnoty jaterních testů

* V klinické studii se myopatie vyskytovala často u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg/den v porovnání s pacienty léčenými dávkou 20 mg/den (1,0 % vs. 0,02 %, v uvedeném pořadí) (viz body 4.4 a 4.5).

**** V průběhu léčby nebo po léčbě některými statiny byla velmi vzácně hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM), což je autoimunitní myopatie. Klinicky je pro IMNM charakteristické: přetrvávající slabost proximálních svalových skupin a zvýšení kreatinkinázy v séru, které přetrvává navzdory vysazení léčby statinem; biopsie svalů ukazující nekrotizující myopatii bez významného zánětu; zlepšení po použití imunosupresivních látek (viz bod 4.4).**

Pediatrická populace

Ve studii zahrnující dospívající (10 až 17 let věku) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) bylo u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin zjištěno zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek horní hranice normálu, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; tato čísla byla ohledně zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) 2 % (2 pacienti), respektive 0% (≥ 10 násobek horní hranice normálu). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Hodnocení nebylo vhodné pro porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ve studii IMPROVE-IT (viz bod 5.1), která zahrnovala 18 144 pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg (n=9067, z toho 6 % bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) nebo simvastatinem v dávce 40 mg (n=9077, z toho 27 % bylo titrováno na 80 mg simvastatinu), byly bezpečnostní profily během mediánu sledování 6,0 roku podobné. Kvůli výskytu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 10,6 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a 10,1 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence myopatie byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo ≥ 10000 IU/l bez prokázaného renálního poškození. Incidence následných zvýšení hladin transamináz ($\geq 3 \times$ ULN) byla 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu. (Viz bod 4.4.) Nežádoucí účinky související se žlučníkem byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a u 3,5% pacientů léčených simvastatinem. Incidence hospitalizace kvůli cholecystektomii byla v obou skupinách 1,5 %. Rakovina (definovaná jako jakákoli nová malignita) byla během studie diagnostikována u 9,4 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem oproti 9,5 % pacientů léčených simvastatinem.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) (viz bod 5.1), která zahrnovala více než 9000 pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem 10/20 mg denně (n=4650) nebo placebem (n=4620), byly bezpečnostní profily srovnatelné v průběhu mediánu doby sledování 4,9 roku. V této studii byly zaznamenávány pouze závažné nežádoucí účinky a ukončení léčby kvůli případným nežádoucím účinkům. Míry ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků byly srovnatelné (10,4 % u pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem, 9,8 % u pacientů léčených placebem). Incidence myopatie / rhabdomyolýzy byla 0,2 % u pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a 0,1 % u pacientů léčených placebem. Následné zvýšení transamináz ($> 3 \times$ ULN) se vyskytlo u 0,7 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem v porovnání s 0,6 % pacientů léčených placebem. (Viz bod 4.4) V této studii nebyla žádná statisticky významná zvýšení incidence předem specifikovaných nežádoucích účinků, včetně rakoviny (9,4% u ezetimibu/simvastatinu, 9,5 % u placeba), hepatitidy, cholecystektomie nebo komplikací žlučnickových kamenů či pankreatitidy.

Laboratorní hodnoty

Ve studiích současného podávání ezetimibu/simvastatinu s jinými přípravky dosáhla incidence klinicky významných zvýšení koncentrací sérových transamináz (ALT a/nebo AST ≥ 3 násobek ULN, následující po sobě) u pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem 1,7 %. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s rozvojem cholestázy a po vysazení terapie nebo při pokračování léčby se koncentrace vrátily na výchozí hodnoty (viz bod 4.4).

Klinicky významná zvýšení hodnot CK ($\geq 10 \times$ ULN) byla pozorována u 0,2 % pacientů užívajících kombinaci ezetimib/simvastatin.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Zřejmý syndrom přecitlivělosti byl popsán vzácně, byly při něm pozorovány následující stavy: angioedém, lupusu podobný syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitida, vaskulitida, trombocytopenie, eozinofilie, zvýšená sedimentace červených krvinek, artritida a artralgie, kopřivka, fotosenzitivní reakce, pyrexie, zrudnutí, dyspnoe a malátnost.

U statinů, včetně simvastatinu, byla hlášena zvýšení hladin HbA1c a sérové glukózy nalačno.

V souvislosti s používáním statinů, včetně simvastatinu, byly zaznamenány vzácné poregistrační hlášení týkající se zhoršení kognitivních schopností (např. ztráta paměti, zapomnětlivost, amnézie, zhoršení paměti, zmatenost). Tato hlášení jsou obecně nezávažná a reverzibilní při vysazení statinů s proměnlivou dobou do nástupu (1 den až roky) a vymizení (medián 3 týdny) symptomů.

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Poruchy spánku, včetně nočních můr
- Sexuální dysfunkce
- Diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Kombinace ezetimib/simvastatin

V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření. V akutních studiích perorální toxicity na myších a potkanech bylo současné podávání ezetimibu (1000 mg/kg) a simvastatinu (1000 mg/kg) dobře snášeno. U těchto zvířat nebyly pozorovány klinické známky toxicity. Odhadnutá hodnota perorální LD₅₀ pro oba druhy pro ezetimib činila ≥ 1000 mg/kg a pro simvastatin ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimib

V klinických studiích bylo podávání ezetimibu v dávce 50 mg/den 15 zdravým jedincům po dobu až 14 dní nebo v dávce 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní celkově dobře snášeno. Bylo popsáno několik případů předávkování; většina z nich nebyla spojena s nežádoucími účinky. Popsané nežádoucí účinky nebyly závažné. U zvířat nebyla pozorována toxicita po jednotlivých perorálně podaných dávkách 5000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3000 mg/kg ezetimibu psům.

Simvastatin

Bylo popsáno několik případů předávkování; maximální požítá dávka byla 3,6 g. Všichni pacienti se zotavili bez následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravujícími hladinu lipidů., ATC kód: C10BA02.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR je hypolipidemikum, které selektivně blokuje střevní vstřebávání cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku:

Ezetimib/simvastatin

Plazmatický cholesterol vzniká intestinální absorpcí a endogenní syntézou. Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR obsahuje ezetimib a simvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku. Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR snižuje zvýšený celkový cholesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitních lipoproteinů (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) dvojitou inhibicí absorpce a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od jiných skupin látek snižujících cholesterol (např. statinů, sekvestrantů žlučových kyselin [pryskyřic], derivátů kyseliny fibrové a rostlinných sterolů). Molekulárním cílem ezetimibu je sterolový přenašeč Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální příjem cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib je lokalizován na kartáčovém lemu tenkého střeva a blokuje absorpci cholesterolu; výsledkem je snížený odvod intestinálního cholesterolu do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a společně tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snižování cholesterolu. Ve 2týdenní klinické studii s 18 pacienty s hypercholesterolemií vykazoval ezetimib sníženou intestinální absorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem.

Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při blokádě absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval vstřebávání [¹⁴C]-cholesterolu bez vlivu na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tučích rozpustných vitaminů A a D.

Simvastatin

Po perorálním podání je simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzován v játrech na příslušnou formu aktivní beta-hydroxykyseliny, která účinně inhibuje HMG-CoA reduktázu

(3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázu). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

Ukázalo se, že simvastatin snižuje normální i zvýšené hladiny LDL-C. LDL se tvoří z lipoproteinu o velmi nízké hustotě (VLDL) a k jeho katabolismu dochází převážně prostřednictvím LDL receptorů s vysokou afinitou. Mechanismus snižování LDL simvastatinem může zahrnovat jak snižování hladin VLDL-cholesterolu (VLDL-C), tak i indukci receptoru LDL s výsledným snížením produkce a zvýšeným katabolismem LDL-C. Během léčby simvastatinem dochází i k podstatnému snížení hladin apolipoproteinu B. Kromě toho simvastatin mírně zvyšuje hladiny HDL-C a snižuje plazmatické hladiny TG. V důsledku těchto změn dochází ke snížení poměrů total-C/HDL-C a LDL-C/HDL-C.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích snižoval ezetimib/simvastatin statisticky významně celkový cholesterol, LDL-C, Apo B, TG a non-HDL-C a zvyšoval HDL-C u pacientů s hypercholesterolemií.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Bylo prokázáno, že ezetimib/simvastatin snižuje výskyt velkých kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) byla multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená studie s aktivním komparátorem, do níž bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď infarktu myokardu, nebo nestabilní angině pectoris). Hladina LDL-C při projevení AKS byla $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) u pacientů, kteří neužívali hypolipidemickou léčbu, nebo $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu. Všichni pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10/40 mg (n=9067) nebo simvastatinem 40 mg (n=9077) a sledováni po medián doby sledování 6,0 roku.

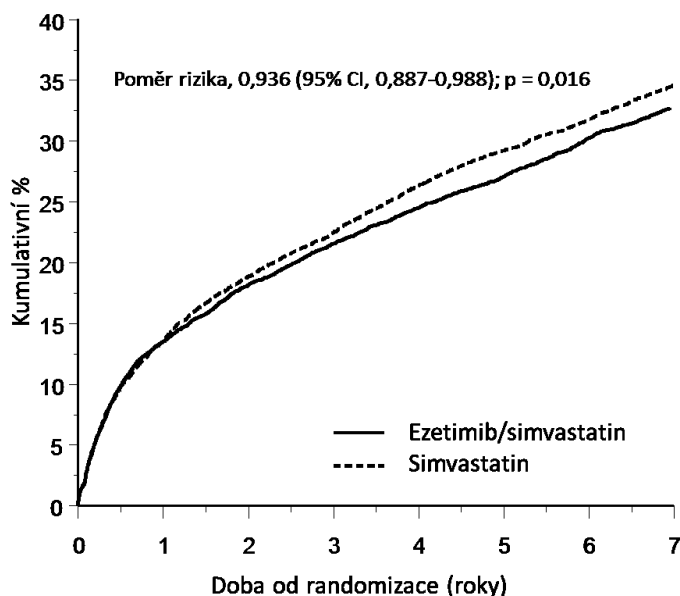
Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n=6390), a 2,6 mmol/l (101 mg/dl) u těch, kteří předtím nedostávali hypolipidemickou léčbu (n=11594). Před hospitalizací kvůli příhodě AKS kvalifikující ke vstupu do studie užívalo 34 % pacientů statin. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) ve skupině s ezetimibem/simvastatinem a 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) ve skupině se samotným simvastatinem. Hladiny lipidů byly obecně získány u pacientů, kteří pokračovali v léčbě v rámci studie.

Primárním cílovým ukazatelem byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (definované jako nefatální infarkt myokardu, popsaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakákoli koronární revaskularizace prováděná nejméně 30 dní po randomizaci) a nefatální cévní mozkovou příhodu. Studie prokázala, že léčba ezetimibem/simvastatinem ve srovnání se samotným simvastatinem poskytuje rostoucí přínos ve formě snížení výskytu primárního cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozkové příhody (relativní snížení rizika je 6,4 %, $p = 0,016$). Primární cílový ukazatel se vyskytl u 2572 z 9067 pacientů ze skupiny s ezetimibem/simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle Kaplan-Meierovy (KM) metody 32,72 %) a u 2742 z 9077 pacientů ze skupiny se samotným simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %) (viz Graf 1 a Tabulka 2). Celková úmrtnost se v této vysoce rizikové skupině nezměnila (viz Tabulka 2).

Ve studii byl pozorován celkový přínos pro všechny typy cévní mozkové příhody, nicméně bylo zaznamenáno malé nesignifikantní zvýšení rizika u hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným

simvastatinem (viz Tabulka 2). Riziko hemoragické cévní mozkové příhody pro ezetimib podávaný se statiny s vyšší účinností nebylo hodnoceno v dlouhodobých studiích. Léčebný účinek kombinace ezetimib/simvastatin byl obecně konzistentní napříč celkovými výsledky mnoha podskupin, dělených podle pohlaví, věku, rasy, diabetu mellitus v anamnéze, počáteční hladiny lipidů, předchozí léčby statiny, cévní mozkové příhody v anamnéze a hypertenze.

Graf 1: Účinek ezetimibu/simvastatinu na primární cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody nebo nefatální cévní mozkové příhody



Subjekty s KV rizikem							
Ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301
Simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284
							1 857

Tabulka 2:
Velké kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

<u>Výsledek</u>	Ezetimib/simvastatin n 10/40 mg ^(a) (n=9067)		Simvastatin 40 mg ^(b) (n=9077)		Poměr rizika (95% CI)	Hodnota p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel účinnosti						
(Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundární složený cílový ukazatel účinnosti						
Úmrtí z důvodu ICHS, nefatální infarkt myokardu, urgentní koronární revaskularizace po	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016

30 dnech						
Velká koronární příhoda, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí (z jakékoli příčiny)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, jakákoli revaskularizace, nefatální cévní mozková příhoda	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Složky primárního složeného cílového ukazatele a vybrané cílové ukazatele účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvíli)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
nefatální infarkt myokardu	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
koronární revaskularizace po 30 dnech	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Infarkt myokardu (fatální i nefatální)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
nehemoragická cévní mozková příhoda ^(d)	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
hemoragická cévní mozková příhoda	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Úmrtí z jakékoli příčiny	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^(a) 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^(b) 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg.

^(c) Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

^(d) zahrnuje ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo cévní mozkovou příhodu neurčeného typu.

Primární hypercholesterolemie

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo 240 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali simvastatin v monoterapii a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování cholesterolu (National Cholesterol Education Program, NCEP) [2,6 až 4,1 mmol/l (100 až 160 mg/dl), podle výchozích charakteristik] randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo navíc k již probíhající léčbě simvastatinem. Z pacientů léčených simvastatinem, kteří při výchozím vyšetření nedosáhli cílové hodnoty LDL-C (cca 80 %), dosáhlo statisticky významně více (76 %) pacientů randomizovaných do skupiny se současným užíváním ezetimibu a simvastatinu cílové hodnoty LDL-C při hodnoceném parametru studie ve srovnání s nemocnými randomizovanými do skupiny se současným užíváním placebo se simvastatinem (21,5 %).

Odpovídající snížení LDL-C při užívání ezetimibu nebo placebo současně podávaných se simvastatinem se také statisticky významně lišilo (27 % nebo 3 %, v uvedeném pořadí). Navíc ezetimib podávaný současně se simvastatinem významně snížil total-C, Apo B a TG ve srovnání s placebem podávaným spolu se simvastatinem.

V multicentrické, dvojité zaslepené, 24týdenní studii bylo 214 pacientů s diabetem mellitem 2. typu, léčených thiazolidindiony (rosiglitazon nebo pioglitazon) po dobu minimálně 3 měsíců a simvastatinem 20 mg po minimální dobu 6 týdnů s průměrnou koncentrací LDL-C 2,4 mmol/l (93 mg/dl), randomizováno do skupin užívajících buď simvastatin 40 mg nebo současně podávané účinné látky v poměru ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg. Ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg byl statisticky významně účinnější než zdvojnásobení dávky simvastatinu na 40 mg při dalším snižování LDL-C (-21 % a 0 %), total-C (-14 % a -1 %), Apo B (-14 % a -2 %) a non-HDL-C (-20 % a -2 %, vždy v uvedeném pořadí) pod hodnotu pozorovanou při užívání simvastatinu v dávce 20 mg. Výsledky pro HDL-C a TG u obou léčebných skupin se významně nelišily. Výsledky nebyly ovlivněny typem thiazolidindionové léčby.

Účinnost různých sil dávek ezetimibu/simvastatinu (10/10 až 10/80 mg/den) byla prokázána v multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 12týdenní studii s použitím všech dostupných dávek ezetimibu/simvastatinu a všech odpovídajících dávek simvastatinu. Při srovnání pacientů dostávajících všechny dávky ezetimibu/simvastatinu s pacienty, kteří dostávali všechny dávky simvastatinu, ukázalo se, že ezetimib/simvastatin významně snížil total-C, LDL-C a TG (viz Tabulka 3) jakož i Apo B (-42 % a -29 %), non-HDL-C (-49 % a -34 %) a C-reaktivní protein (-33 % a -9 %, vždy v uvedeném pořadí). Účinky ezetimibu/simvastatinu na HDL-C se podobaly účinkům pozorovaným u simvastatinu. Další analýzy prokázaly, že ve srovnání s placebem ezetimib/simvastatin významně zvýšil koncentrace HDL-C.

Tabulka 3

Odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií na ezetimib/simvastatin (průměrná ^(a) % změna od výchozí hodnoty bez léčby ^(b))

Léčba					
(Denní dávka)	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG ^a
Souhrnné údaje (všechny dávky ezetimibu/simvastatinu) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Souhrnné údaje (všechny dávky simvastatinu) ^c	349	-26	-38	+8	-15

Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetimib/simvastatin podle dávky					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatin podle dávky					
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 Pro triglyceridy medián % změny vůči výchozí ^b Výchozí hodnota - bez léčby hypolipidemikem ^c Souhrnně dávky ezetimibu/simvastatinu (10/10-10/80) ve srovnání se simvastatinem statisticky významně snížily celkový C, LDL-C a TG a ve srovnání s placebem statisticky významně zvýšily HDL-C.					

Ve studii s podobným uspořádáním byly výsledky pro všechny lipidové parametry obecně shodné. V souhrnné analýze těchto dvou studií byla odpověď lipidů na ezetimib/simvastatin u pacientů s koncentracemi TG vyššími nebo nižšími než 200 mg/dl podobná.

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo randomizováno 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií do skupin léčených po dobu 2 let ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg (n=357) nebo simvastatinem 80 mg (n=363). Primárním cílem studie bylo zjištění účinku léčby kombinací ezetimib / simvastatin na tloušťku intimy-medie (intima-media thickness - IMT) karotidy v porovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv zástupného markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární kritérium hodnocení, změna střední hodnoty IMT ve všech šesti segmentech karotidy, se mezi dvěma léčenými skupinami významně nelišilo (p=0,29), jak bylo změřeno pomocí ultrazvuku v B-modu. U ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg nebo u simvastatinu 80 mg samotného se za 2 roky trvání studie tloušťka intimy-medie zvýšila o 0,0111 mm, respektive o 0,0058 mm (výchozí střední hodnota IMT karotidy 0,68 mm, respektive 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg snižoval LDL-C, celkový cholesterol, Apo B a TG významně více než simvastatin 80 mg. Procentuální vzestup HDL-C byl v obou léčených skupinách podobný. Nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg byly konzistentní s jeho známým bezpečnostním profilem.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR obsahuje simvastatin. Ve dvou velkých placebem kontrolovaných klinických studiích, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; n=4444 pacientů) a Heart Protection Study (40 mg; n=20 536 pacientů), se hodnotily účinky podávání simvastatinu pacientům s vysokým rizikem koronárních příhod pro přítomnou ischemickou chorobu srdeční (ICHS), diabetes, ischemickou chorobu dolních končetin, anamnézu cévní mozkové příhody nebo jiného postižení mozkových cév. Prokázalo se, že simvastatin snížil: riziko celkové mortality snížením počtu úmrtí na ICHS; riziko nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody a potřebu koronárních a nekoronárních revaskularizačních výkonů.

Studie Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) hodnotila účinky léčby simvastatinem v dávce 80 mg v porovnání s 20 mg (medián doby pozorování 6,7 roku) na velké cévní příhody (major vascular events - MVEs; definované jako fatální ischemická choroba srdeční, nefatální infarkt myokardu, koronární revaskularizace, nefatální nebo fatální cévní mozková příhoda nebo periferní revaskularizace) u 12064 pacientů s infarktem myokardu v anamnéze. V incidenci MVEs mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný významný rozdíl; simvastatin v dávce 20 mg (n=1553; 25,7 %) vs. simvastatin v dávce 80 mg (n=1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % interval spolehlivosti: 0,88 až 1,01. Absolutní rozdíl v LDL-C mezi těmito dvěma skupinami byl v průběhu studie $0,35 \pm 0,01$ mmol/litr. Bezpečnostní profily byly v obou skupinách podobné s tou výjimkou, že incidence myopatie byla přibližně 1,0 % u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg v porovnání s 0,02 % u pacientů na dávce 20 mg. Přibližně polovina těchto případů myopatie se vyskytla během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby byla přibližně 0,1 %.

Pediatrická populace

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované studii bylo 142 chlapců (Tannerův stupeň II a vyšší) a 106 dívek po první menstruaci ve věku 10 až 17 let (střední hodnota věku 14,2 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) s výchozími hladinami LDL-C mezi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem 10 mg podávaným spolu se simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) nebo do skupiny léčené simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) samotným po dobu 6 týdnů, dalších 27 týdnů byl podáván ezetimib a 40 mg simvastatinu nebo samotného 40 mg simvastatinu a poté byl 20 týdnů v otevřeném uspořádání podáván ezetimib a simvastatin (10 mg, 20 mg nebo 40 mg).

V 6. týdnů ezetimib podávaný spolu se simvastatinem (všechny dávky) významně snižoval celkový cholesterol (38 % vs 26%), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39 % vs 27 %) a non-HDL-C (47 % vs 33 %) v porovnání se simvastatinem samotným (všechny dávky). Výsledky v obou léčených skupinách byly podobné pro TG a HDL-C (-17 % vs -12 % a +7 % vs +6 %, v uvedeném pořadí). Ve 33. týdnů byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnů, přičemž významně více pacientů léčených ezetimibem a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo optimálních hodnot dle NCEP AAP [$< 2,8$ mmol/litr (110 mg/dl)] LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnů, na konci otevřeného prodloužení studie, byly účinky na lipidové parametry zachovány.

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyly u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnoceny. Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem na snižování morbidit a mortality v dospělosti nebyla u pacientů mladších 17 let hodnocena.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva CR u všech podskupin pediatrické populace s hypercholesterolemií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, 12týdenní studie byla provedena s pacienty s klinicky a/nebo genotypicky stanovenou diagnózou HoFH. Byly analyzovány údaje podskupiny pacientů (n=14), kteří dostávali při výchozím vyšetření simvastatin v dávce 40 mg. Zvýšení dávky simvastatinu ze 40 na 80 mg (n=5) vedlo k 13% snížení koncentrace LDL-C ve srovnání s výchozí hodnotou u simvastatinu v dávce 40 mg. Současné podávání ezetimibu a simvastatinu odpovídající ezetimibu/simvastatinu (souhrnně 10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg, n=9) vedlo k poklesu LDL-C o 23 % ve srovnání s výchozí hodnotou u simvastatinu v dávce 40 mg. U těchto pacientů, kteří užívali současně ezetimib a simvastatin odpovídající přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva CR (10 mg/80 mg, n=5), došlo ke snížení koncentrace LDL-C o 29 % ve srovnání s výchozí hodnotou při simvastatinu v dávce 40 mg.

Prevence velkých cévních příhod při chronickém onemocnění ledvin

Studie "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) byla mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studií provedenou na 9438 pacientech s chronickým onemocněním ledvin, z nichž třetina byla při zahájení studie na dialýze. Do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/20 mg bylo randomizováno celkem 4650 pacientů a do skupiny léčené placebem 4620, přičemž medián doby sledování pacientů byl 4,9 let. Střední hodnota věku pacientů byla 62 let, přičemž 63 % z nich byli muži, 72 % běloši, 23 % diabetici, přičemž, u těch pacientů, kteří nebyli na dialýze, byla střední hodnota odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Kritéria pro zařazení týkající se lipidů nebyla stanovena. Střední hodnota LDL-C při zařazení byla 108 mg/dl. V porovnání s placebem došlo po jednom roce užívání přípravků použitých ve studii ke snížení LDL-C o 26 % u simvastatinu 20 mg samotného a o 38 % u ezetimibu/simvastatinu 10 mg/20 mg.

Primární porovnání specifikované v protokolu studie SHARP byla analýza léčených dle záměru (intention-to-treat analysis) s ohledem na "velké cévní příhody" (definované jako nefatální infarkt myokardu nebo srdeční smrt, cévní mozková příhoda nebo revaskularizace) pouze u těch pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem (n=4193) nebo placebem (n=4191). Sekundární analýzy zahrnovaly stejné složené kritérium analyzované u celé kohorty randomizované (na začátku studie a po 1 roce) do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem (n=4650) nebo placebem (n=4620), stejně jako komponenty tohoto složeného kritéria.

Analýza primárních kritérií hodnocení prokázala, že ezetimib/simvastatin významně snižoval riziko velkých cévních příhod (749 pacientů s příhodami ve skupině léčené placebem vs. 639 ve skupině léčené ezetimibem/simvastatinem) s relativním snížením rizika 16 % (p=0,001).

Uspořádání této studie nicméně neumožnilo zjistit samostatný podíl monokomponentního ezetimibu na účinnosti, jež vedla k významnému snížení rizika velkých cévních příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Jednotlivé typy velkých cévních příhod u všech randomizovaných pacientů jsou uvedeny Tabulce 4. Ezetimib/simvastatin významně snižoval riziko cévní mozkové příhody a revaskularizace při nevýznamných numerických rozdílech upřednostňujících ezetimib/simvastatin při nefatálním infarktu myokardu a srdeční smrti.

Tabulka 4

Velké cévní příhody dle léčené skupiny u všech randomizovaných pacientů ve studii SHARP ^(a)

Výsledek	Ezetimib/simvastatin 10 mg/20 mg (n=4650)	Placebo (n=4620)	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota p
Velké cévní	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85	0,001

příhody			(0,77-0,94)	
Nefatální infarkt myokardu	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Srdeční smrt	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jakákoli cévní mozková příhoda	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragická cévní mozková příhoda	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragická cévní mozková příhoda	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jakákoli revaskularizace	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Velké aterosklerotické příhody ^(b)	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analýza podle léčebného záměru (Intention-to-treat analysis) u všech pacientů studie SHARP randomizovaných do skupiny léčené ezetimibem / simvastatinem nebo placebem buď na začátku studie, nebo po 1 roce.

^b Velké cévní příhody; definovány jako složené kritérium zahrnující nefatální infarkt myokardu, koronární smrt, nehemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo jakoukoli revaskularizaci.

Celkové snížení LDL cholesterolu dosaženého podáním ezetimibu/simvastatinu bylo nižší u pacientů s nižší výchozí hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a pacientů na dialýze než u ostatních pacientů a odpovídající snížení rizika u těchto dvou skupin bylo potlačeno.

Stenóza aorty

Studie The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií s mediánem doby trvání 4,4 roku, která se prováděla na 1873 pacientech s asymptomatickou stenózou aorty (AS), doloženou Dopplerovým efektem měřenou maximální výtokovou rychlostí z aorty v rozmezí od 2,5 do 4,0 m/s. Byli zařazeni pouze pacienti, u kterých se nemělo za to, že potřebují léčbu statiny za účelem omezení rizika aterosklerotické kardiovaskulární nemoci. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené placebem nebo ezetimibem 10 mg a simvastatinem 40 mg denně.

Primárním kritériem hodnocení bylo složené kritérium velkých kardiovaskulárních příhod (major cardiovascular event - MCE) sestávajících z kardiovaskulárního úmrtí, náhrady aortální chlopně (aortic valve replacement - AVR), městnavého srdečního selhání (congestive heart failure - CHF) v důsledku progresu AS, nefatální infarkt myokardu, koronární arteriální bypass, perkutánní koronární intervence, hospitalizace kvůli nestabilní angině a nehemoragické cévní mozkové příhody. Klíčovými sekundárními kritérii hodnocení byla složená kritéria podsouborů z kategorií příhod primárních kritérií hodnocení.

V porovnání s placebem kombinace ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg významně nesnižovala riziko MCE. Primární výsledek se objevil u 333 pacientů (35,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin a u 355 pacientů (38,2 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin, 0,96; 95 % interval spolehlivosti, 0,83 až 1,12; p=0,59). Náhrada aortální chlopně byla provedena u 267 pacientů (28,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin a u 278 pacientů (29,9 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik, 1,00; 95 % interval spolehlivosti, 0,84 až 1,18; p=0,97). Méně pacientů bylo stíženo ischemickými kardiovaskulárními příhodami ve skupině

léčené kombinací ezetimib/simvastatin (n=148), než ve skupině léčené placebem (n=187) (poměr rizik, 0,78; 95% interval spolehlivosti, 0,63 až 0,97; p=0,02), zejména díky menšímu počtu pacientů, kterým byl zaveden koronární arteriální bypass.

Ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin se vyskytla častěji rakovina (105 oproti 70, p=0,01). Klinická relevance tohoto zjištění není jasná, protože ve větší studii SHARP se celkový počet pacientů s jakoukoli vyskytnuvší se rakovinou (438 ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin oproti 439 ve skupině léčené placebem) nelišil. Navíc ve studii IMPROVE-IT se celkový počet pacientů s jakoukoli novou malignitou signifikantně nelišil (853 ve skupině s ezetimibem/simvastatinem oproti 863 ve skupině se simvastatinem), a proto zjištění studie SEAS nemohla být studií SHARP, ani studií IMPROVE-IT potvrzena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při podávání ezetimibu spolu se simvastatinem nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Absorpce

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva CR představuje biologický ekvivalent současně podávanému ezetimibu a simvastatinu.

Ezetimib

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a dochází k rozsáhlé konjugaci s farmakologicky aktivním fenolovým glukuronidem (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze stanovit, protože uvedená látka je ve vodných médiích vhodných pro injekční podání prakticky nerozpustná.

Při perorálním podávání ezetimibu ve formě 10 mg tablet neměla současná konzumace jídla (s vysokým obsahem tuku a bez obsahu tuku) žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Simvastatin

Zjistilo se, že dostupnost účinné beta-hydroxykyseliny v systémovém oběhu po perorálním podání jedné dávky simvastatinu je nižší než 5 % dávky, což je v souladu s rozsáhlým vylučováním po prvním průchodu játry. Hlavními metabolity simvastatinu přítomnými v lidské plazmě jsou beta-hydroxykyselina a další čtyři účinné metabolity.

Ve srovnání se stavem nalačno nebyly plazmatické profily jak aktivních, tak i celkových inhibitorů ovlivněny, pokud se simvastatin podal okamžitě před zkušebním jídlem.

Distribuce

Ezetimib

Ezetimib se váže na proteiny lidské plazmy z 99,7 % a ezetimib-glukuronid z 88 až 92%.

Simvastatin

Jak simvastatin, tak i beta-hydroxykyselina se vážou na proteiny lidské plazmy (95 %).

Vyšetření farmakokinetiky simvastatinu po jednotlivých i opakovaných dávkách neprokázalo hromadění léčivé látky po opakovaných dávkách. Ve všech výše uvedených

farmakokinetických studiích bylo maximální plazmatické koncentrace inhibitorů dosaženo 1,3 až 2,4 hodin po podání dávky.

Biotransformace

Ezetimib

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce II. fáze) s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidační metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Hlavními látkami tvořícími se z léčivé látky a přítomnými v plazmě jsou ezetimib a ezetimib-glukuronid, představující přibližně 10 až 20 % a 80 až 90 % z celkového obsahu léčivé látky v plazmě (v uvedeném pořadí). Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelně významnou enterohepatální recyklací. Poločas ezetimibu i ezetimib-glukuronidu je přibližně 22 hodin.

Simvastatin

Simvastatin je neaktivní lakton, který se *in vivo* snadno rozkládá na příslušnou beta-hydroxykyselinu, která je účinným inhibitorem HMG-CoA reduktázy. K hydrolýze dochází hlavně v játrech; rychlost hydrolýzy v lidské plazmě je velmi nízká.

U lidí se simvastatin dobře vstřebává a dochází k jeho rozsáhlému vylučování při prvním průchodu játry. Vylučování játry závisí na průtoku krve játry. Játra jsou hlavním místem účinku s následným vylučováním ekvivalentů jednotlivých léčivých látek do žlučí. Dostupnost účinné látky v systémovém oběhu je proto malá.

Po nitrožilní aplikaci beta-hydroxykyseliny jako metabolitu dosahoval její poločas v průměru 1,9 hodiny.

Eliminace

Ezetimib

Po perorálním podání ¹⁴C-ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % aplikované radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období zjištěno ve stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách nebyly v plazmě přítomny zjištěitelné koncentrace radioaktivity.

Simvastatin

Simvastatin je aktivně vychytáván do hepatocytů transportérem OATP1B1.

Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP.

Po perorálním podání dávky radioaktivního simvastatinu lidem se do 96 hodin 13 % radioaktivity vyloučilo močí a 60 % stolicí. Množství zjištěné ve stolici představuje vstřebané ekvivalenty léčivé látky vyloučené žlučí i nevstřebané látky. Po nitrožilní aplikaci metabolitu beta-hydroxykyseliny se v průměru pouze 0,3 % i.v. dávky vyloučily močí jako inhibitory.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Vstřebávání a metabolismus ezetimibu u dětí, dospívajících (10 až 18 let) a dospělých jsou si podobné. Na základě celkového ezetimibu, neexistují mezi dospívajícími a dospělými rozdíly ve farmakokinetice. Farmakokinetické údaje pro dětskou populaci ve věku < 10 let nejsou k dispozici. Zkušenosti z klinické praxe s dětmi a dospívajícími jsou omezeny na pacienty s HoFH, HeFH nebo sitosterolemií (viz bod 4.2.).

Starší populace

Plazmatická koncentrace celkového ezetimibu je u starších jedinců (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladších jedinců (18 až 45 let). Snížení koncentrací LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladších jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné (viz bod 4.2.).

Porucha funkce jater

Po jednorázové 10 mg dávce ezetimibu se průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5 nebo 6) ve srovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně 1,7násobně. Ve 14denní studii s opakovanými dávkami (10 mg denně) podávanými pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) se průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu zvýšila ve srovnání se zdravými jedinci v den 1 a v den 14 přibližně 4násobně. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k tomu, že účinky zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (Child-Pughovo skóre > 9) poruchou funkce jater nejsou známy, nedoporučuje se ezetimib u uvedených skupin pacientů používat (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Ezetimib

Po jednorázové 10 mg dávce ezetimibu pacientům s těžkým onemocněním ledvin ($n=8$; průměrná $\text{CrCl} \leq 30$ ml/min) se ve srovnání se zdravými jedinci ($n=9$) průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu zvětšila přibližně 1,5násobně (viz bod 4.2.).

U dalšího pacienta v uvedené studii (po transplantaci ledvin a užívající několik léčiv včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně zvýšená expozice celkovému ezetimibu.

Simvastatin

Ve studii s pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byly plazmatické koncentrace celkových inhibitorů po jednorázové dávce příbuzného inhibitoru HMG-CoA reduktázy přibližně dvakrát vyšší než u zdravých dobrovolníků.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. U mužů i u žen léčených ezetimibem jsou snížení koncentrace LDL-C a profil bezpečnosti srovnatelné.

Polymorfismus SLCO1B1

Nosiči genu SLCO1B1, alely c.521T>C, mají nižší aktivitu OATP1B1. Průměrná expozice (AUC) hlavnímu aktivnímu metabolitu kyseliny simvastatinové je 120 % u heterozygotních nosičů alely C (CT) a 221 % u homozygotních nosičů (CC) v porovnání s pacienty, kteří mají nejčastěji se vyskytující genotyp (TT). Alela C má v evropské populaci frekvenci výskytu 18 %. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 je riziko zvýšené expozice simvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ezetimib/simvastatin

Ve studiích se současným podáváním ezetimibu a simvastatinu byly pozorovány toxické účinky v podstatě takové, jaké se typicky vyskytují v souvislosti s podáváním statinů. Některé z toxických účinků byly výraznější než během léčby samotnými statiny. Tato skutečnost se připisuje farmakokinetickým a/nebo farmakodynamickým interakcím po současném podání obou léčivých látek. V klinických studiích se takové interakce nevyskytly. Myopatie se vyskytly u potkanů až po expozici dávkám několikanásobně vyšším než je terapeutická dávka u člověka (přibližně 20násobek velikosti AUC pro simvastatin a 1 800násobek velikosti AUC

pro účinný metabolit). Neexistují žádné důkazy, že by současné podávání ezetimibu ovlivnilo mytoxický potenciál simvastatinu.

U psů, jimž byl současně podáván ezetimib a statiny, byly v nízkých expozicích ($\leq$ 1krát AUC u člověka) pozorovány některé účinky na játra. Byla pozorována výrazná zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST) bez přítomnosti tkáňových nekróz. Histopatologické nálezy na játrech (hyperplazie žlučových cest, akumulace pigmentu, infiltrace mononukleárních buněk a malé hepatocyty) byly pozorovány u psů, jimž byl podáván současně ezetimib a simvastatin. Tyto změny se delším podáváním až do 14 měsíců nezvětšovaly. Celková obnova jaterních nálezu byla pozorována po přerušení dávek. Tyto nálezy byly shodné s těmi, jež byly popsány u inhibitorů HMG-CoA nebo jsou přisuzovány velmi nízkým hladinám cholesterolu dosaženým u postižených psů.

Současné podávání ezetimibu a simvastatinu nemělo u potkanů teratogenní účinky. U březích samic králíků byl pozorován malý počet kosterních deformit (srůst kaudálních obratlů, snížený počet kaudálních obratlů).

V řadě *in vivo* a *in vitro* studií nevykazoval ezetimib, ať již podávaný samostatně nebo spolu se simvastatinem, žádný genotoxický potenciál.

Ezetimib

Studie chronické toxicity ezetimibu u zvířat neprokázaly žádný cílový orgán pro toxické účinky. U psů, jimž byl po dobu čtyř týdnů podáván ezetimib ($\geq$ 0,03 mg/kg/den) se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšily 2,5 až 3,5násobně. V jednoleté studii u psů, jimž byly podávány dávky až 300 mg/kg/den však nebyly pozorovány zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Litogenní riziko při léčebném používání ezetimibu nelze vyloučit.

Dlouhodobé zkoušky kancerogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib nemá žádný účinek na plodnost samců ani samic potkanů, ani nebyla prokázána jeho teratogenita u potkanů a králíků, neměl vliv ani na prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly opakovaně podávány dávky 1000 mg/kg/den prostupoval ezetimib placentární bariérou.

Simvastatin

Podle konvenčních studií se zvířaty zaměřených na farmakodynamiku, toxicitu po opakovaném podávání, genotoxicitu a hodnocení kancerogenního potenciálu neexistují pro pacienty žádná rizika, která by bylo možno očekávat na základě farmakologického mechanismu. Při maximálních tolerovaných dávkách u potkanů a králíků nevedlo podávání simvastatinu ke vzniku malformací u plodu a neměl žádný vliv na plodnost, funkci reprodukce ani vývoj novorozenců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrystalická celulóza
Kyselina askorbová
Kyselina citronová
Butylhydroxyanisol

Propyl-galát
Magnesium-stearát
Pigmentová žlut' PB-220001 obsahující monohydrát laktózy, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/AL/PVC blistry s hliníkovou fólií:

Velikosti balení:

10 mg/10 mg

14, 28, 30, 90, 98 a 100 tablet

10 mg/20 mg

28, 30, 50, 90, 98 a 100 tablet

HDPE obal na tablety s polypropylenovým (PP) uzávěrem:

Velikosti balení:

10 mg/10 mg - 30, 100 tablet

10 mg/20 mg – 28, 30, 90, 100 tablet

HDPE lahvičky obsahují tobolku s vysoušedlem. Tato tobolka nesmí být z lahvičky odstraněna.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Radlická 3185/1c

150 00 Praha 5

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ezetimibe/Simvastatin Teva CR 10 mg/10 mg tablety: 31/002/17-C

Ezetimibe/Simvastatin Teva CR 10 mg/20 mg tablety: 31/003/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 3. 2018/ Datum prodloužení registrace: 20. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 4. 2023