

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EZESİM 10/20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

| | |
|-------------|----------|
| Ezetimib | 10.00 mg |
| Simvastatin | 20.00 mg |

Yardımcı maddeler:

| | |
|-----------------------|-----------|
| Laktoz monohidrat | 194.35 mg |
| Kroskarmelloz sodyum | 8.00 mg |
| Lesitin (Soya (E322)) | 0.324 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oblong, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hiperkolesterolemiye bağlı aterosklerotik vasküler hastalık riskinin belirgin bir biçimde arttığı bireylerde, çoklu risk faktörlerine karşı lipit değiştirici ajanlarla tedavi, müdahalenin yalnızca bir bileşeni olmalıdır. Doymuş yağ ve kolesterolden kısıtlı diyetle rağmen yeterli lipit düşüşü sağlanamayan hastalarda diyetle ek olarak endikedir.

Primer Hiperkolesterolemi

EZESİM primer (heterozigot ailesel veya ailesel olmayan) hiperkolesterolemi veya mikst hiperlipidemili hastalarda yükselmiş total kolesterol (total-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein B (Apo B), trigliseridler (TG) ve yüksek dansiteli olmayan lipoprotein kolesterolün (HDL-dışı-K) düşürülmesi ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (HDL-K) yükseltilmesi için diyeti destekleyen tedavi olarak endikedir.

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi (HoFH)

EZESİM, HoFH'li hastalarda yükselmiş total-K ve LDL-K'ün düşürülmesi için diyetle ek olarak endikedir. Hastalar ek destekleyici tedaviler de alabilir (örn. LDL aferezi).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hasta EZESİM almadan önce uygun bir kolesterol düşürücü diyetle başlatılmalı ve EZESİM ile tedavi sırasında bu diyetle devam etmelidir. Dozaj, başlangıçtaki LDL-K düzeyine, önerilen tedavi hedefine ve hastanın yanıtına göre bireyselleştirilmelidir.

Doz aralığı günde 10/10 mg-10/80 mg arasındadır. Önerilen klasik başlangıç dozu, gece tek doz verilen günde 10/20 mg ya da 10/40 mg arasındadır. Şiddetli hiperkolesterolemili ve yüksek kardiyovasküler komplikasyonlu, daha düşük dozlarda tedavi hedefine ulaşmayan hastalarda yarar potansiyel risklerin önüne geçmesi beklendiği durumlarda günde 10/80 mg dozu tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Tedaviye başlarken ya da doz ayarlaması yapılırken, hastanın düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi (LDL-K), koroner kalp hastalığı risk durumu ve güncel kolesterol düşürücü tedaviye yanıtı gözönünde bulundurulmalıdır.

EZESİM'in dozu, ezetimib/simvastatin kombinasyonunun bilinen etkililik ve çeşitli doz gücüne ve güncel kolesterol düşürücü tedavi yanıtına göre kişiselleştirilmelidir. Doz ayarı gerekirse 4 haftadan daha kısa bir sürede yapılmamalıdır. EZESİM besinlerle birlikte ya da ayrı olarak alınabilir. Tablet bölünmemelidir.

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemili Hastalardaki Doz

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda önerilen doz akşamları 10/40 mg/gün veya 10/80 mg/gün EZESİM'dir. Bu hastalarda EZESİM diğer lipit düşürücü tedavilere (örn., LDL aferezi) ek olarak kullanılabilir ya da bu tip tedaviler uygulanmıyorsa kullanılabilir.

Uygulama şekli:

EZESİM oral yolla alınmalı ve sıvı yardımıyla bütün olarak yutulmalıdır. Akşamları, yemeklerle birlikte ya da yemeklerden ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dak) tedavinin gerekli olduğu düşünüldüğünde, günde 10/10 mg'dan yüksek dozlar dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez (Child-Pugh skor 5-6). Orta derecede (Child-Pugh skoru 7-9) ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child Pugh skoru >9) olan hastalara EZESİM tedavisi önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Ezetimib/simvastatin kombinasyonunun etkililik ve güvenlilik verileri bulunmadığından EZESİM'in çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Diğer ilaçlarla birlikte uygulanması:

EZESİM dozu safra asidi sekestranlarından ≥ 2 saat önce veya ≥ 4 saat sonra verilmelidir.

EZESİM ile birlikte diltiazem veya amlodipin alan hastalarda EZESİM dozu 10/20 mg/günü geçmemelidir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5).

EZESİM ile birlikte amiodaron veya verapamil alan hastalarda EZESİM dozu 10/20 mg/gün'ü geçmemelidir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5).

EZESİM ile birlikte niasinin lipit düşürücü dozlarını (≥ 1 g/gün) alan hastalarda, EZESİM dozu 10/20 mg/gün'ü geçmemelidir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ezetimib, simvastatin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik ve emzirme (bkz. bölüm 4.6).
- Aktif karaciğer hastalığı veya karaciğer transaminaz seviyelerinde açıklanamayan yükselmeler.

- Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri (örn nelfinavir), nefazodon, boceprevir, telaprevir) ile birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).
 - Gemfibrozil, siklosporin ya da danazol ile birlikte uygulama kontrendikedir.
- EZESİM lesitin (soya (E322)) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyopati/Rabdomiyolizis:

Ezetimib ile pazarlama sonrası deneyimde miyopati ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Rabdomiyoliz gelişen pek çok hasta ezetimibe başlamadan önce statin kullanmaktaydı. Hastalar miyopati belirtileri konusunda önceden uyarılmalıdır. Ancak ezetimib monoterapisinde ve ezetimibin fibratlar gibi rabdomiyoliz riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla birlikte uygulanmasında çok nadiren rabdomiyoliz bildirilmiştir.

EZESİM simvastatin içerir. Diğer 3-hidroksi-3-metil glukoz Koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleri gibi simvastatin de zaman zaman normal üst limitin (ULN) on katı üzerindeki kreatin kinaz (CK) seviyesi ile birlikte kas ağrısı, dokunmaya karşı duyarlılık ya da güçsüzlük olarak kendini gösteren miyopatiye neden olmaktadır. Miyopati bazen miyoglobüriye sekonder olarak ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği ile ya da akut böbrek yetmezliği olmaksızın rabdomiyoliz formunu almakta ve nadiren ölümler meydana gelmektedir. Miyopati riski, plazmadaki yüksek düzeyde HMG-KoA redüktazın engelleyici faaliyet artışı ile yükselir.

Kreatin kinaz ölçümü:

Ağır bir egzersizden sonra veya olası CK artışına neden olabilecek mantıklı bir alternatif sebebin varlığında CK artışını değerlendirmek zor olduğundan kreatin kinaz (CK) ölçümü yapılmamalıdır. Eğer CK seviyeleri başlangıca göre belirgin olarak yükselmişse (>5 x ULN) sonuçları doğrulamak için 5 ila 7 gün sonra tekrar ölçüm yapılmalıdır.

Tedaviden önce:

EZESİM ile tedaviye başlayan veya EZESİM dozu artırılan tüm hastalar miyopati riskine karşı ve miyopati belirtileri konusunda önceden uyarılmalıdır ve açıklanamayan kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığı hissetmeleri durumunda hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Önceden rabdomiyolize zemin hazırlayan faktörleri olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Referans taban değeri belirlemek için aşağıdaki durumlarda tedaviye başlamadan önce CK seviyeleri ölçülmelidir:

- Yaşlılar (≥ 65 yaş)
- Kadınlar
- Böbrek yetmezliği
- Kontrol altına alınamayan hipotiroidi
- Geçmişte bireysel veya ailesel kalıtsal kas hastalığı olması
- Daha önceden bir fibrat veya statine karşı musküler toksisite oluşumu
- Alkol suistimali

Bu tür durumlarda olası faydaları dikkate alınarak tedavinin riskleri değerlendirilmelidir. Klinik monitorizasyon önerilmektedir. Eğer hasta daha önceden bir fibrat veya statine karşı bir kas bozukluğu yaşamışsa, statin içeren herhangi bir ürün (EZESİM) ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. Eğer CK seviyeleri başlangıca göre belirgin olarak yükselmişse (>5 ULN) tedaviye başlanmamalıdır.

Tedavi sırasında:

EZESİM ile tedavi sırasında eğer hastada kas ağrısı, zayıflığı veya kramp oluşursa CK seviyeleri ölçülmelidir. Eğer zorlu bir egzersiz yapılmamışsa ve değerler belirgin olarak yüksek çıktıysa (>5 ULN) tedavi durdurulmalıdır. Eğer kas semptomları şiddetli ise ve günlük hayatta sıkıntı oluşturuyorsa CK seviyeleri <5 ULN olsa bile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Başka herhangi bir nedenden dolayı miyopatiden şüpheleniliyorsa tedaviye devam edilmemelidir.

Eğer semptomlar ortadan kalkar ve CK seviyeleri normale dönerse, yakın gözlem altında EZESİM'e tekrar başlanması veya en düşük dozlarda alternatif bir statin verilmesine başlanması düşünülebilir.

Simvastatin dozunun 80 mg'a çıkarılmasıyla miyopati gelişen hasta oranının arttığı bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Periyodik CK ölçümleri, subklinik miyopati olgularını saptamakta yararlı olduğundan, bu ölçümlerin yapılması tavsiye edilir. Ancak bu tip takibin miyopatiyi önleyeceği garantisizdir.

Önceden bilinen büyük bir ameliyattan birkaç gün önce veya herhangi bir ciddi tıbbi veya cerrahi durum ortaya çıktığında EZESİM tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

İlaç etkileşimleri nedeniyle oluşan miyopati riskinin azaltılması için önlemler (bkz. bölüm 4.5)
EZESİM'in simvastatin bileşenine bağlı olarak, diğer fibratlar, niasinin lipid düşürücü dozları (günde 1 gram veya daha yüksek) veya amiodaron veya verapamil ile birlikte yüksek dozda EZESİM kullanımında da miyopati ve rabdomiyoliz riski artar (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5). Aynı zamanda diltiazem veya amlodipin ile birlikte EZESİM 10/80 mg kullanıldığında da risk artar. EZESİM ile birlikte fusidik asit kullanıldığında rabdomiyoliz dahil miyopati riski artabilir (bkz. bölüm 4.5). Fusidik asit ile birlikte EZESİM alan hastalar yakından izlenmelidir. EZESİM tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülebilir.

Sonuçta sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörleri ile ilgili olarak, itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri (örn. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromisin, klaritromisin, telitromisin ve nefazodon ile birlikte EZESİM kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5). Eğer itrakonazol, ketokonazol, eritromisin, klaritromisin veya telitromisin tedavisi sonlandırılmıyorsa, bu tedavi sırasında EZESİM'e ara verilmelidir. Ayrıca EZESİM'in bazı diğer, daha az güçlü CYP3A4 inhibitörleri (flukonazol, verapamil, diltiazem) ile birlikte kullanımında da dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5). Greyfurt suyu ile birlikte EZESİM alımından kaçınılmalıdır.

Klinik yarar miyopati riskindeki artıştan fazla olmadığı sürece, günde 10/20 mg'dan yüksek EZESİM dozları ile niasinin lipid düşürücü dozlarının (≥ 1 g/gün) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile niasinin (nikotinik asit) lipid değiştirici dozlarının (≥ 1 g/gün) birlikte kullanımı nadir miyopati/rabdomiyoliz olgularıyla ilişkili bulunmuştur; bu ajanlardan her biri tek başına verildiğinde miyopatiye neden olabilmektedir.

Hastalarında, simvastatin ile birlikte niasinin (nikotinik asit) lipid değiştirici dozlarını (≥ 1 g/gün) veya niasin içeren ürünleri birlikte kullanmayı düşünen hekimler potansiyel faydaları ve riskleri karşılaştırmalı ve özellikle de, her bir ilacın dozunun yükseltildiği tedavinin ilk aylarında hastaları kaslarda ağrı, hassasiyet veya güçsüzlük semptom ve bulguları yönünden dikkatle izlemelidir.

Klinik faydaları, artan miyopati riskinden fazla olmadıkça, 10/20 mg/gün'den yüksek dozlarda EZESİM ile amiodaron veya verapamilin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Klinik faydaları, artan miyopati riskinden fazla olmadıkça, 10/20 mg'dan yüksek dozlarda EZESİM ile diltiazem veya amlodipinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile fibratların birlikte uygulanmasının güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır. Simvastatin fibratlar (özellikle gemfibrozil) ile birlikte kullanıldığında miyopati riski artmaktadır. Bu nedenle EZESİM'in gemfibrozilin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3) ve fibratlarla birlikte kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer enzimleri

Ezetimib ile simvastatin alan hastalarda yürütülen kontrollü birlikte uygulama çalışmalarında transaminazlarda ardışık artışlar (ULN'nin 3 katı veya daha fazla) gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

EZESİM ile tedaviye başlanmadan önce karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması ve sonrasında klinik yönden gerekli olduğunda tekrarlanması tavsiye edilmektedir. 10/80 mg dozuna titre edilen hastalar, tedavinin ilk yılında titrasyondan önce, 10/80 mg dozuna titrasyondan 3 ay sonra ve ardından periyodik olarak (örneğin, yılda iki kez) ilave test yaptırmalıdır. Serum transaminaz seviyelerinde artış meydana gelen hastalara özellikle dikkat edilmeli ve bu hastalarda hemen ölçümler tekrarlanmalı ve ardından daha sık aralıklarla karaciğer testleri yapılmalıdır. Transaminaz düzeylerinde progresyon gözlenirse ve özellikle de bu enzimlerde ULN'nin 3 katı veya daha fazla artışlar olup kalıcı hale gelirse, ilaç kesilmelidir.

Simvastatin dahil, statin alan hastalarda ölümcül ya da ölümcül olmayan hepatik fonksiyon bozukluğuna dair nadir pazarlama sonrası bildirimler vardır. EZESİM ile tedavi sırasında hiperbilirübünemi ya da sarılığa ait klinik semptomlarla birlikte, ciddi karaciğer hasarı meydana gelirse, tedaviyi hemen durdurunuz. Alternatif etiyoloji bulunmazsa, EZESİM ile tedaviye tekrar başlamayınız.

Fazla miktarda alkol tüketen hastalarda EZESİM dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Orta derecede veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda ezetimibe artmış maruz kalımın etkileri bilinmediğinden EZESİM bu hastalara önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Endokrin hastalıkları

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve açlık serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir.

Antikoagülanlar

EZESİM tedavisine varfarin, kumarin sınıfından başka bir antikoagülan veya fluindion ilave edilirse, Uluslararası Normalize Oran (INR) uygun şekilde takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

İnterstisyel akciğer hastalığı

Simvastatin dahil bazı statinler ile, özellikle uzun süren tedavide interstisyel akciğer hastalığı olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Başvuru semptomları dispne, kuru öksürük ve genel sağlık durumunda kötüleşmeyi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) içerebilir. Hastada interstisyel akciğer hastalığından kuşkulanırsa EZESİM tedavisi kesilmelidir,

Yardımcı Maddeler:

Laktoz monohidrat: Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Tek başına verildiğinde miyopatiye neden olabilen lipid düşürücü ilaçlarla etkileşimler:

Rabdomiyoliz dahil miyopati riski, fibratlar ile birlikte simvastatin kullanımı sırasında artmaktadır. Ek olarak gemfibrozil ile birlikte simvastatin kullanımında farmakokinetik bir etkileşim olmakta ve simvastatinin plazma seviyelerinde artış meydana gelmektedir (bkz. *Farmakokinetik etkileşimler*). Niasinin lipid düşürücü dozları (günde ≥ 1 g) ile simvastatinin birlikte uygulanması, nadir miyopati/rabdomiyoliz olgularıyla ilişkili bulunmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Fibratlar safra kesesine kolesterol atılmasını artırarak kolelitiyazise neden olabilirler. Köpeklerde yapılan klinik öncesi bir çalışmada ezetimib safra kesesindeki kolesterolü artırmıştır (bkz. bölüm 5.3). Bu klinik öncesi bulgunun insanlar için geçerli olup olmadığı

bilinmediğinden, EZESİM'in fibratlarla birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler

Etkileşime giren ilaçlarla ilgili reçeteleme önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (daha fazla detaylı bilgi için bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Artan miyopati/rabdomiyoliz riski ile ilişkili ilaç etkileşimleri

| Etkileşime giren ajanlar | Reçeteleme tavsiyeleri |
|--|--|
| İtrakonazol Ketokonazol Posakonazol Eritromisin Klaritromisin Telitromisin HIV proteaz inhibitörleri(örn nelfinavir) Nefazodon Boceprevir Telaprevir Siklosporin Danzol Gemfibrozil | EZESİM ile birlikte kullanımı kontrendikedir. |
| Fibratlar | EZESİM ile kullanımı önerilmez. |
| Amiodaron Verapamil Diltiazem Niasin (>1 g/gün) Amlodipin | Günde 10/20 mg EZESİM dozu aşılmamalıdır. |
| Fusidik asit | Hastalar yakından izlenmelidir. EZESİM tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülebilir. |
| Greyfurt suyu | EZESİM alırken greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır. |

Diğer ilaçların ezetimib/simvastatin kombinasyonu üzerindeki etkileri

Ezetimib/simvastatin kombinasyonu

Niasin: 15 sağlıklı erişkini içeren bir çalışmada, eş zamanlı ezetimib/simvastatin kombinasyonu (7 gün süreyle 10/20 mg/gün) NIASPAN uzun salımlı tabletler (2 gün süreyle 1000 mg ve 5 gün süreyle 2000 mg; düşük oranda yağ içeren kahvaltıdan sonra) şeklinde uygulanan niasin (% 22) ve nikotinürik asidin (% 19) ortalama Eğri Altı Alanlarında (EAA) küçük bir artışa yol açmıştır. Aynı çalışmada eş zamanlı NIASPAN ezetimib (% 9), total ezetimib (% 26), simvastatin (% 20) ve simvastatin asidinin (% 35) ortalama EAA'larını hafifçe arttırmıştır. Bu artışlar klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir (bkz. bölüm 4,2 ve 4.4).

Daha yüksek simvastatin dozlarıyla ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Ezetimib

Antasitler: Eş zamanlı antasit uygulanması ezetimibin emilim hızını azaltmış ancak ezetimibin biyoyararlanımı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Azalmış emilim hızının klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Kolestiramin: Kolestiramin ile birlikte uygulama total ezetimibin (ezetimib + ezetimib glukuronidi) ortalama EAA'sını yaklaşık %55 azaltmıştır. Kolestiramine ezetimib/simvastatin kombinasyonu eklenmesine bağlı olarak LDL-K'de ilave düşüş bu etkileşim ile azalabilir.

Fibratlar: Eş zamanlı fenofibrat veya gemfibrozil uygulanması total ezetimib konsantrasyonlarını sırasıyla yaklaşık 1.5 ve 1.7 kat yükseltmiştir. Bu artışların klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmemekle birlikte, EZESİM'in gemfibrozil ile birlikte kullanımı kontrendikedir ve fibratlarla eş zamanlı uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Simvastatin

Simvastatin CYP3A4'ün bir substratıdır. CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri, simvastatin tedavisi sırasında HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin plazmadaki konsantrasyonunu yükselterek miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırır. Bu tip inhibitörler itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, eritromisin, klaritromisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri (ör. nelfinavir) ve nefazodondur. Eş zamanlı itrakonazol uygulanması simvastatin asidine (aktif beta-hidroksiasit metaboliti) maruz kalımda 10 kattan fazla artışa yol açmıştır. Telitromisin simvastatin asidine maruz kalımı 11 kat artırmıştır.

Dolayısıyla, itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri, (ör. nelfinavir), eritromisin, klaritromisin, telitromisin ve nefazodon ile kombinasyon kontrendikedir. Eğer itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, eritromisin, klaritromisin veya telitromisin tedavisi kaçınılmaz ise, bu tedavi sırasında EZESİM'e ara verilmelidir. EZESİM ile birlikte daha az güçlü başka CYP3A4 inhibitörleri (verapamil, diltiazem) kombine uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Flukonazol: Simvastatin ve flukonazolün bir arada kullanımıyla nadir rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Amiodaron: Yüksek dozlarda simvastatin ile birlikte amiodaron uygulandığında miyopati/rabdomiyoliz riski artar (bkz. bölüm 4.4). Klinik bir çalışmada 80 mg simvastatin ve amiodaron alan hastaların % 6'sında miyopati bildirilmiştir. Bu nedenle, klinik fayda miyopati ve rabdomiyoliz riskindeki artışa üstün gelmedikçe, eş zamanlı olarak amiodaron alan hastalarda EZESİM dozu günde 10/20 mg'yi aşmamalıdır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Verapamil: Verapamil ve EZESİM'i bir arada alan hastalarda, EZESİM dozu günde 10/20 mg'ı aşmamalıdır (bkz. bölüm 4.4). Bir farmakokinetik çalışmada, simvastatin ile birlikte verapamil uygulandığında muhtemelen kısmen CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak simvastatin asidine maruz kalımda 2.3 kat artış görülmüştür. Bu nedenle klinik yararları, miyopati/rabdomiyoliz riskindeki artışa üstün gelmedikçe verapamil alan hastalarda EZESİM dozu günde 10/20 mg'ı geçmemelidir.

Diltiazem: Miyopati ve rabdomiyoliz riski 80 mg simvastatin ve diltiazemin birlikte kullanımı ile artmıştır. Yapılan bir farmakokinetik çalışmada muhtemelen CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak simvastatin ile birlikte diltiazem uygulanmasıyla simvastatin asidine maruz kalımda 2.7 kat artış görülmüştür. Bu nedenle klinik yararları, miyopati/rabdomiyoliz riskindeki artışa üstün gelmedikçe diltiazem alan hastalarda EZESİM dozu günde 10/20 mg'ı geçmemelidir.

Amlodipin: Simvastatin ile birlikte amlodipin tedavisi alan hastalarda miyopati riski artmıştır. Yapılan bir farmakokinetik çalışmada, simvastatin ile birlikte amlodipin uygulanmasıyla simvastatin asidine maruz kalımda 1.6 kat artış görülmüştür. Bu nedenle klinik yararları, miyopati/rabdomiyoliz riskindeki artışa üstün gelmedikçe amlodipin alan hastalarda EZESİM dozu günde 10/20 mg'ı geçmemelidir.

Fenofibrat: Günde 10/20 mg ezetimib/simvastatin kombinasyonu ve 160 mg fenofibratın birarada kullanıldığı 184 hastada yapılan 12 haftalık bir çalışmada miyopatiyi içeren bir bildirim bulunmamaktadır.

Diğer Fibratlar: Fenofibrat haricinde, EZESİM'in diğer fibratlarla kullanımından kaçınılmalıdır. Gemfibrozille birlikte kullanımı kontrendikedir.

Fusidik asit: Fusidik asit EZESİM ile birlikte uygulandığında rabdomiyoliz dahil miyopati riski artabilir (bkz. bölüm 4.4). Karaciğerde fusidik asit metabolizmasının spesifik yolları bilinmemektedir; ancak fusidik asit ile CYP 3A4 ile metabolize edilen HMG-KoA redüktaz inhibitörleri arasında bir etkileşimden kuşkululanabilir.

Greyfurt suyu: Greyfurt suyu sitokrom P450 3A4'ü inhibe eder. Fazla miktarda (1 litreden fazla) greyfurt suyu ve simvastatinin birlikte alınması simvastatin asidine maruz kalımda 7 kat artışa yol açmıştır. Sabahları 240 ml greyfurt suyu içilmesi ve akşam simvastatin alınması da 1.9 kat artışla sonuçlanmıştır. EZESİM tedavisi sırasında greyfurt suyu içilmesinden kaçınılmalıdır.

Kolşisin: Renal yetmezliği olan hastalarda kolşisin ve simvastatinin bir arada kullanımıyla miyopati ve rabdomiyoliz geliştiğine dair raporlar vardır. Bu kombinasyonu alan hastalarda yakın klinik gözlem tavsiye edilmektedir.

Rifampisin: Rifampisin potansiyel CYP3A4 indükleyicisi olduğundan, uzun süreli rifampisin tedavisi alan hastalar (ör. tüberküloz tedavisi) simvastatinin etkililiğinde azalma yaşayabilir. Sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik çalışmalarda, simvastatin asidi için EAA rifampisinle bir arada kullanımda %93 oranında azalmıştır.

Ezetimib/simvastatin kombinasyonunun diğer ilaçların farmakokinetikleri üzerindeki etkileri *Ezetimib*

Klinik öncesi çalışmalarda, ezetimibin sitokrom P450 ilaç metabolizma enzimlerini indüklemediği gösterilmiştir. CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4 veya N-asetiltransferaz ile metabolize edildiği bilinen ilaçlar ile ezetimib arasında klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir.

Antikoagülanlar: Eş zamanlı ezetimib uygulanması (günde 10 mg) sağlıklı 12 erişkin erkekte yapılan bir çalışmada varfarinin biyoyararlanımını ve protrombin zamanını anlamlı olarak etkilememiştir. Ancak, ezetimibin varfarin veya fluindiona eklendiği hastalarda INR

değerinde artışa ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. EZESİM varfarin, diğer kumarin türevi antikoagülanlar veya fluindion ile birlikte kullanıldığında INR değeri uygun şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Simvastatin

Simvastatinin CYP3A4 üzerinde inhibe edici etkisi yoktur. Bu nedenle simvastatinin CYP3A4 ile metabolize olan maddelerin plazma konsantrasyonunu etkilemesi beklenmez.

Oral antikoagülanlar: Biri normal gönüllülerde, diğeri hiperkolesterolemik hastalarda yapılan iki klinik çalışmada, 20-40 mg/kg/gün simvastatin, kumarin sınıfı antikoagülanların etkisini orta derecede güçlendirmiştir. INR olarak rapor edilen protrombin zamanı, gönüllülerde başlangıçta 1.7 den 1.8'e ve hastalarda 2.6'dan 3.4'e artmıştır. Çok seyrek olarak INR değerlerinde yükselme olan vakalar rapor edilmiştir. Kumarin antikoagülanları alan hastalarda EZESİM tedavisine başlamadan önce ve tedavinin başlangıcında yeterli sıklıkta protrombin zamanı ölçümü yapılarak protrombin zamanında belirgin bir değişiklik olmadığından emin olunmalıdır. Stabil bir protrombin zamanı elde edildiğinde, kumarin antikoagülanları alan hastalar için genelde uygulanan aralıklarla protrombin zamanı ölçümü yapılabilir. Eğer EZESİM dozu değiştirilir veya sona erdirilirse aynı prosedür tekrarlanmalıdır. Antikoagülan kullanmayan hastalarda simvastatin tedavisi kanama veya protrombin zamanındaki değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir lipit bozukluğundan dolayı EZESİM kullanmak durumunda kalan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir. Gebe kalmaya çalışan kadınlarda EZESİM tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir. Eğer gebelik meydana gelmişse EZESİM tedavisi hemen sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

Ateroskleroz kronik bir süreçtir ve gebelik döneminde lipit düşürücü tıbbi ürünlerin olağan şekilde bırakılması, primer hiperkolesterolemiyle ilişkili uzun vadedeki risk üzerinde çok az etki yaratır.

EZESİM

EZESİM gebelik döneminde kontrendikedir. Gebelik döneminde ezetimib/simvastatin kombinasyonunun kullanımına ilişkin klinik veri yoktur. Kombine tedavi uygulanan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Simvastatin

Gebe kadınlarda simvastatinin güvenliliği gösterilmemiştir. Simvastatin ile gebe kadınlarda kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine rahim içi maruz kalımdan sonra nadir konjenital anomali bildirimleri alınmıştır. Bununla birlikte, simvastatin veya yapısal olarak ona çok benzer başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörüne gebeliğin ilk trimesterinde maruz kalan ve ileriye dönük olarak izlenen yaklaşık 200 gebeliği içeren bir analizde, konjenital anomalilerin insidansı genel popülasyondaki insidansa yakın bulunmuştur. Bu sayıdaki gebelikler, toplumdaki insidansa göre konjenital anomalilerde 2.5 kat veya daha fazla artışı dışlamak için istatistiksel olarak yeterlidir.

Simvastatin veya yapısal olarak çok benzer başka bir HMG-KoA redüktaz inhibitörünü alan hastalardan doğan bebeklerde konjenital anomali insidansının genel popülasyonda gözlenenden farklı olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamasına karşın, annenin simvastatin tedavisi kolesterol biyosentezinin bir öncülü olan mevalonatın fetal düzeylerini azaltabilir. Bu nedenle, EZESİM gebe, gebe kalmaya çalışan veya gebe olduğundan kuşkulanan kadınlarda kullanılmamalıdır. EZESİM tedavisine gebelik süresince veya kadının gebe olmadığı belirleninceye kadar ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

Ezetimib

Gebelik döneminde ezetimib kullanımına ilişkin hiçbir klinik veri yoktur.

Laktasyon dönemi

EZESİM emzirme döneminde kontrendikedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar ezetimibin anne sütüne geçtiğini göstermektedir. EZESİM'in etkin bileşenlerinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği (fertilite)

Ezetimib

Ezetimib erkek ya da dişi sıçanlarda üreme yeteneği üzerinde etki göstermemiştir.

Simvastatin

Sıçan ve tavşanlarda maksimum tolere edilen dozlarda simvastatin fertilite ya da üreme fonksiyonu üzerinde etkili değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisiyle ilgili çalışma yapılmamıştır. Ancak araç veya makine kullanırken baş dönmesi bildirilmiş olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ezetimib/simvastatin kombinasyonunun (veya ezetimib ve simvastatinin ezetimib /simvastatin kombinasyonununa eşdeğer şekilde uygulanması) güvenliliği yaklaşık 12,000 hastada yapılan klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (n=2404) ve plaseboya (n=1340) göre daha yüksek insidansla ve ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (n=9595) ve tek başına uygulanan statinlere (n=8883) göre daha yüksek insidansla gözlenmiştir.

Aşağıdaki yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ya da yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ilaçla ilişkili istenmeyen reaksiyonlar ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (n=2404) ve plaseboya (n=1340) göre daha yüksek insidansla ve/veya ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (n=9595) ve tek başına uygulanan statinlere (n=8883) göre daha yüksek insidansla gözlenmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik hali, parestezi, baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, karında rahatsızlık, gerginlik hissi, karın üst bölgesinde ağrı, hazımsızlık, mide gazı, bulantı, kusma, ishal, ağız kuruluğu, gastroözofageal reflü

Deri ve deri altı doku hastalıkları/bozuklukları:

Yaygın olmayan: kaşıntı, döküntü, kurdeşen

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Eklem ağrısı, kas spazmları, kas güçsüzlüğü, kas-iskelet rahatsızlığı ve ağrı, boyun ağrısı, uzuv ağrısı, sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk, kırıklık, periferik ödem, göğüs ağrısı

Araştırmalar:

Yaygın: ALT ve/veya AST yükselmesi, kan CPK düzeyinde artış

Yaygın olmayan: Kan bilirubin düzeyinde artış, gama-glutamil transferaz artışı, INR artışı, proteinüri, zayıflama

Laboratuvar Değerleri

Birlikte uygulama çalışmalarında serum transaminazlarında (ALT ve/veya AST ≥ 3 X ULN) klinik yönden önemli yükselmelerin insidansı ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar için % 1.7'dir. Bu yükselmeler genellikle asemptomatiktir, kolestazis ile ilişkili değildir ve tedavinin durdurulmasıyla veya tedavinin devamında başlangıç değerlerine geri döner (bkz. bölüm 4.4).

CK'da klinik yönden önemli artışlar (≥ 10 X ULN) ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların % 0.2'sinde görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki diğer istenmeyen reaksiyonlar ezetimib/simvastatin kombinasyonu ile pazarlama sonrası kullanımda veya her bir bileşenin pazarlama sonrası kullanımında veya klinik çalışmalarda rapor edilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Trombositopeni, anemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Periferik nöropati

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Öksürük, dispne, interstisyel akciğer hastalığı (bkz. bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Kabızlık, pankreatit, gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Saç dökülmesi, eritema multiforme, döküntü, ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kas krampları; miyopati* (miyosit dahil)/ rabdomiyoliz (böbrek yetmezliği ile birlikte veya tek başına) (bkz. bölüm 4.4)

*Klinik bir çalışmada miyopati simvastatin 80 mg/gün tedavisi alan hastalarda 20 mg/gün alan hastalara kıyasla yaygın şekilde görülmüştür (sırasıyla % 1.0 ve % 0.02).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

İştah azalması

Vasküler bozukluklar:

Sıcak basması, hipertansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar:

Ağrı

Hepato-bilier bozukluklar

Hepatit/sarılık, ölümcül ya da ölümcül olmayan karaciğer yetmezliği, kolelitiazis, kolesistit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Eretil disfonksiyon

Psikiyatrik bozukluklar:

Depresyon

Statin kullanımı ile nadir olarak hafıza kaybı, unutkanlık, amnezi, hafıza bozukluğu, konfüzyon gibi bilişsel bozukluğu içeren pazarlama sonrası bildirimler bulunmaktadır. Bu bilisel bozukluklar tüm statinler için bildirilmiştir. Bildirimler genellikle ciddi değildir ve statin tedavisinin bırakılmasıyla, semptomun başlangıç zamanındaki değişikliğe (1 gün ila yıllar) ve semptomun ortadan kalkmasına göre (ortalama 3 hafta) değişik zamanlarda ortadan kalkar.

Aşağıdakilerden bazılarını içeren belirgin bir aşırı duyarlılık sendromu belirtileri nadiren rapor edilmiştir: anjiyoödem, lupus benzeri sendrom, romatoid polimiyalji, dermatomiyozit, vaskülit, trombositopeni, eozinofili, alyuvar sedimentasyon hızında artış, artrit ve artralji, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonu, pireksi, sıcak basması, dispne ve kırıklık.

Laboratuvar değerleri:

Alkalin fosfatazda yükselme, anormal karaciğer fonksiyon testi

Bazı statinlerle aşağıdaki istenmeyen olaylar bildirilmiştir:

- Kabusları içeren uyku bozuklukları
- Hafıza kaybı
- Cinsel fonksiyon bozukluğu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ezetimib/simvastatin kombinasyonu

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Fareler ve sıçanlarda yürütülen akut, oral toksisite çalışmalarında ezetimib (1000 mg/kg) ile simvastatinin (1000 mg/kg) birlikte uygulanması iyi tolere edilmiştir. Bu hayvanlarda klinik toksisite bulguları gözlenmemiştir. Her iki hayvan türünde hesaplanan oral LD₅₀ (letal doz₅₀) ezetimib \geq 1000 mg/kg/simvastatin \geq 1000 mg/kg'dır.

Ezetimib: 15 sağlıklı gönüllüye 14 gün boyunca günde 50 mg'ye kadar ezetimibin uygulandığı veya primer hiperkolesterolemili 18 hastaya 56 gün boyunca 40 mg/gün ezetimibin uygulandığı klinik çalışmalarda ezetimib iyi tolere edilmiştir. Çok az sayıda doz aşımı vakası bildirilmiştir; bunların çoğu istenmeyen etkilerle ilişkili olmamıştır. Bildirilen istenmeyen olaylar ciddi değildir. Hayvanlarda: sıçanlarda ve farelerde ezetimibin tekli oral 5000 mg/kg dozları ve köpeklerde 3000 mg/kg dozlarından sonra toksisite gözlenmemiştir.

Simvastatin: Simvastatin ile birkaç aşırı doz vakası bildirilmiştir. Maksimum alınan doz 3.6 gramdır. Tüm hastalar sekel bırakmadan iyileşmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile kombine diğer lipit değiştirici ajanlar

ATC Kodu: C10BA02

EZESİM (ezetimib/simvastatin) kolesterolün ve ilişkili bitki sterollerinin barsaktan emilimini seçici olarak inhibe eden ve kolesterolün endojen sentezini inhibe eden, lipit düşürücü bir üründür.

Etki mekanizması:

Ezetimib/simvastatin kombinasyonu

Plazmadaki kolesterol, barsaklardan emilerek ve endojen sentez ile sağlanır. EZESİM, etki mekanizması olarak birbirini tamamlayan iki lipit düşürücü bileşik olan ezetimib ve simvastatin içerir. EZESİM, kolesterol emilimi ve sentezini ikili yoldan inhibe ederek yükselmiş total-C, LDL-K, Apo-B, TG ve non-HDL-K seviyesini azaltır ve HDL-K seviyesini artırır.

Ezetimib: Ezetimib kolesterolün barsaktan emilimini inhibe eder. Ezetimib oral yolla aktiftir ve diğer kolesterol düşürücü bileşik sınıflarından (örn., statinler, safra asidi sekestranları [reçineler], fibrik asit türevleri ve bitki stanoller) farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Ezetimibin moleküler hedefinin, sterol taşıyıcısı Niemann-Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) molekülü olduğu gösterilmiştir; NPC1L1 kolesterol ve fitosterollerin barsaktan alınmasında rol oynar.

Ezetimib ince bağırsağın fırçamsı kenarına lokalize olur ve kolesterol emilimini inhibe ederek barsaktan karaciğere dağılan kolesterolü azaltır; statinler ise karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Birlikte bu iki mekanizma komplementer kolesterol azaltımı sağlar. Hiperkolesterolemili 18 hastada yapılan 2 haftalık klinik bir çalışmada ezetimib barsaktan kolesterol emilimini plaseboya göre %54 inhibe etmiştir.

Ezetimibin kolesterol emilimini inhibe etmedeki seçiciliğini belirlemek amacıyla bir dizi klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Ezetimib, [¹⁴C]-kolesterol emilimini inhibe ederken trigliseridler, yağ asitleri, safra asitleri, progesteron, etinil östradiol veya yağda çözünen vitaminlerin (A ve D) emilimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Simvastatin: İnaktif bir lakton olan simvastatin, oral alımdan sonra karaciğerde aktif beta hidroksiasit formuna hidrolize olur ve bu da HMG-KoA redüktazı inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bu enzim HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümünü katalizleyerek, kolesterol biyosentezinin başlangıcında hız sınırlayıcı bir basamak olur.

Simvastatinin hem normal hem yükselmiş LDL-K konsantrasyonlarını düşürdüğü gösterilmiştir. LDL çok düşük dansiteli proteinden (VLDL)'den oluşur ve öncelikli olarak yüksek afiniteli LDL reseptörleri tarafından katabolize edilir. Simvastatinin LDL düşürücü etki mekanizması, hem VLDL-kolesterol (VLDL-K) konsantrasyonunun azalmasını hem de LDL-K üretiminin azalması ve katabolizmasının artışına yol açan, LDL reseptörlerinin indüksiyonunu içerir. Apolipoprotein B de simvastatin tedavisi sırasında önemli ölçüde düşer. Ayrıca simvastatin, HDL-K'yı orta derecede artırır ve plazma TG'sini düşürür. Bu değişiklikler sonucunda total/HDL-K oranı ve LDL-K/HDL-K oranı azalır.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kontrollü klinik çalışmalarda, ezetimib/simvastatin kombinasyonu hiperkolesterolemili hastalarda total kolesterol (total-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein B (Apo B), trigliseridler (TG) ve non-HDL-K'yi anlamlı oranda düşürmüş ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-K) yükseltmiştir.

Primer hiperkolesterolemi

Sekiz haftalık çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, simvastatin monoterapisi alan ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (NCEP) LDL-K hedefinde olmayan (başlangıç özelliklerine bağlı olarak 2.6-4.1 mmol/l [100- 160 mg/dl]) 240 hiperkolesterolemili hasta, devam eden statin tedavisine ek olarak ezetimib 10 mg veya plasebo almak üzere randomize edildi. Başlangıçta LDL-K hedefinde olmayan, simvastatin tedavisi alan hastalardan (~% 80), ezetimib ile birlikte simvastatine randomize edilenlerde, çalışmanın son noktasında LDL-K hedefine ulaşanların oranı, plasebo ile birlikte simvastatine randomize edilenlere göre anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla % 76 ve % 21.5).

Simvastatin ile birlikte uygulanan ezetimib veya plasebo ile karşılık gelen LDL-K azaltımları da birbirinden anlamlı olarak farklıdır (sırasıyla % 27 ve % 3). Ayrıca, simvastatin ile birlikte uygulanan ezetimib tedavisi total-K, Apo B ve TG'yi plasebo ile birlikte uygulanan simvastatine göre anlamlı oranda düşürüm sağlamıştır.

Ezetimib/simvastatin kombinasyonunun farklı doz güçlerinin (10/10 ila 10/80) etkililiği ezetimib/simvastatin kombinasyonunun mevcut tüm dozları ve simvastatinin karşılık gelen tüm dozlarını içeren çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü, 12 haftalık bir çalışmada gösterilmiştir. Ezetimib/simvastatin kombinasyonunun tüm dozlarını alan hastalar, simvastatinin tüm dozlarını alan hastalarla karşılaştırıldığında, ezetimib/simvastatin

kombinasyonu total-K, LDL-K ve TG'yi (Tablo 1), ve ayrıca Apo B (sırasıyla, -% 42'ye -% 29), non-HDL-K (sırasıyla, -% 49'a -% 34) ve C-reaktif proteini (sırasıyla -% 33 ve -% 9) anlamlı oranda düşürmüştür. Ezetimib/simvastatin kombinasyonunun HDL-K üzerindeki etkileri simvastatin ile gözlenen etkiler ile benzerdi. Daha kapsamlı analiz ezetimib/simvastatin kombinasyonunun HDL-K'yi plaseboya göre anlamlı oranda arttırdığını göstermiştir.

Tablo 1. Primer Hiperkolesterolemili Hastaların Ezetimib/Simvastatin Kombinasyonuna Yanıtı
(Tedavisiz Başlangıca göre ortalama^a % Değişim^b)

| Tedavi (Günlük Doz) | N | Total-K | LDL-K | HDL-K | TG ^a |
|--|-----|---------|-------|-------|-----------------|
| Birleştirilmiş veriler (Tüm ezetimib/simvastatin kombinasyon dozları) ^c | 353 | -38 | -53 | +8 | -28 |
| Birleştirilmiş veriler (Tüm simvastatin dozları) ^c | 349 | -26 | -38 | +8 | -15 |
| Ezetimib 10 mg | 92 | -14 | -20 | +7 | -13 |
| Plasebo | 93 | +2 | +3 | +2 | -2 |
| Doza göre ezetimib/simvastatin kombinasyonu | | | | | |
| 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 |
| Doza göre simvastatin | | | | | |
| 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 Trigliseritler için başlangıca göre medyan % değişim

^bBaşlangıç: Lipit düşürücü ilaç uygulamıyor.

^c Birleştirilmiş ezetimib/simvastatin kombinasyon dozları (10/10-10/80) total-K, LDL-K ve TG'yi simvastatine göre anlamlı olarak azaltmış ve HDL-K'yi plaseboya göre anlamlı olarak yükseltmiştir.

Benzer tasarımlı bir çalışmada tüm lipit parametrelerine ait sonuçlar genel olarak tutarlı bulunmuştur. Bu iki çalışmanın birleştirilmiş analizinde, ezetimib/simvastatin kombinasyonuna verilen lipit yanıtının, TG düzeyleri 200 mg/dL'nin üzerinde veya altında olan hastalarda benzer olduğu saptanmıştır.

EZESİM simvastatin içermektedir. İki büyük plasebo-kontrollü klinik çalışmada [İskandinavya Simvastatin Sağkalım Çalışması (20-40 mg; N=4,444 hasta) ve Kalp Koruma Çalışması (40 mg; N=20,536 hasta)] simvastatin tedavisinin etkileri mevcut koroner kalp hastalığı (KKH), diyabet, periferik damar hastalığı, inme veya başka bir serebrovasküler hastalık öyküsü nedeniyle koroner olaylar açısından yüksek risk taşıyan hastalarda incelenmiştir. Simvastatinin KKH ölümlerini azaltarak total mortalite riskini, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve inme riskini ve koroner ve koroner olmayan revaskülarizasyon prosedürleri gereksinimini azalttığı kanıtlanmıştır.

Ezetimib/simvastatin kombinasyonunun kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yararlı bir etkisi gösterilmemiştir.

Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HoFH)

Klinik ve/veya genotipik HoFH tanısı olan hastalarda çift-kör, randomize, 12 haftalık bir çalışma yapılmıştır. Başlangıçta simvastatin 40 mg alan bir hasta alt grubundaki (n=14) veriler analiz edilmiştir. Simvastatin dozunun 40 mg'den 80 mg'ye (n=5) çıkarılması LDL-K'de simvastatin 40 mg ile başlangıca göre % 13 azalma sağladı. Ezetimib/simvastatin kombinasyonuna eşdeğer ezetimib ve simvastatin eşzamanlı uygulaması (10 mg/40 mg ve 10 mg/80 mg havuzlanmış, n=9) LDL-K'de simvastatin 40 mg ile başlangıca göre % 23 azalma sağlamıştır. Eş zamanlı olarak ezetimib/simvastatin kombinasyonuna eşdeğer ezetimib ve simvastatin uygulanan hastalarda (10 mg/80 mg, n=5) LDL-K'de simvastatin 40 mg ile başlangıca göre % 29 azalma gerçekleşmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Ezetimib simvastatin ile birlikte uygulandığında klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

Emilim:

Ezetimib/simvastatin kombinasyonu, birlikte uygulanan ezetimib ve simvastatine biyoeşdeğerdir.

Ezetimib: Oral uygulamadan sonra ezetimib hızla emilir ve farmakolojik yönden aktif bir fenolik glukuronide (ezetimib-glukuronid) kapsamlı biçimde konjuge olur. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) ezetimib ile 4-12 saatte ve ezetimib-glukuronid ile 1-2 saatte ulaşılır. Ezetimibin mutlak biyoyararlanımı belirlenemez çünkü bileşik enjeksiyon için uygun olan sulu ortamda neredeyse hiç çözünmemektedir.

Ezetimib 10 mg tabletler şeklinde uygulandığında eş zamanlı gıda alımı (yüksek oranda yağ içeren veya yağ içermeyen öğünler) ezetimibin oral biyoyararlanımını etkilememiştir.

Simvastatin: Oral bir simvastatin dozundan sonra sistemik dolaşımdaki aktif β -hidroksiasit miktarının dozun % 5'den daha azı olduğu saptanmıştır; bu, geniş kapsamlı hepatik ilk geçiş metabolizması ile uyumludur. Simvastatinin insan plazmasında bulunan majör metabolitleri β -hidroksiasit ve başka dört aktif metabolittir.

Simvastatin test öğününden hemen önce uygulandığında hem aktif hem de total inhibitörlerin plazma profilleri açlık durumuna kıyasla etkilenmemiştir.

Dağılım:

Ezetimib: Ezetimib ve ezetimib-glukuronid insan plazma proteinlerine sırasıyla % 99.7 ve % 88-92 oranında bağlanır.

Simvastatin: Hem simvastatin hem de beta-hidroksiasit insan plazma proteinlerine yüksek oranda (% 95) bağlanır.

Simvastatinin tekli ve çoklu dozlarının farmakokinetiği, çoklu dozdan sonra ilacın birikim yapmadığını göstermiştir. Yukarıdaki farmakokinetik çalışmalarının tümünde, inhibitörlerin maksimum plazma konsantrasyonuna dozdan 1.3-2.4 saat sonra ulaşılmıştır.

Biyotransformasyon:

Ezetimib: Ezetimib, esas olarak ince barsakta ve karaciğerde glukuronid konjugasyonu (faz II reaksiyonu) ile metabolize olur; daha sonra safrayla atılır. İncelenen tüm türlerde minimal oksidatif metabolizma (faz I reaksiyon) gözlenmiştir. Ezetimib ve ezetimib-glukuronid plazmada bulunan, ilaçla ilişkili majör bileşiklerdir. Plazmadaki ilacın sırasıyla yaklaşık % 10

ila % 20'si ve % 80 ila % 90'ını teşkil ederler. Hem ezetimib hem de ezetimib-glukuronid anlamlı enterohepatik döngü bulgularıyla plazmadan yavaş elimine edilir. Ezetimib ve ezetimib glukuronidin yarılanma ömrü yaklaşık 22 saattir.

Simvastatin: Simvastatin HMG-KoA redüktazın güçlü bir inhibitörü olan β -hidroksiaside *in vivo* koşullarda hızla hidrolizlenen inaktif bir laktondur. Hidroliz esas olarak karaciğerde gerçekleşir; insan plazmasında hidroliz hızı çok düşüktür.

İnsanlarda simvastatin iyi absorbe edilir ve geniş çaplı hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Karaciğerdeki metabolizma hepatik kan akımına bağımlıdır. Birincil etki bölgesi karaciğerdir ve daha sonra ilaç eşdeğerleri safrayla atılır. Buna bağlı olarak sistemik dolaşıma geçen aktif ilaç miktarı azdır.

β -hidroksiasit metabolitinin intravenöz injeksiyonundan sonra yarılanma ömrü ortalama 1.9 saattir.

Eliminasyon:

Ezetimib: Gönüllülere ^{14}C -ezetimibin (20 mg) oral uygulanmasından sonra, total ezetimib plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93 'ünü oluşturmuştur. 10 günlük örnek alma döneminde, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık % 78 ve % 11'i sırasıyla feçes ve idrarda saptanmıştır. 48 saat sonra plazmada radyoaktivite ölçülemeyecek düzeylerde dir.

Simvastatin: ^{14}C ile işaretli radyoaktif simvastatinin oral bir dozunun insanlara uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin %13'ü idrarla ve % 60'ı feçes ile 96 saat içinde atılmıştır. Feçeste saptanan miktar emilmemiş ilaç olarak safraya atılan ilaç eşdeğerlerini temsil eder. Beta-hidroksiasit metabolitinin intravenöz injeksiyonundan sonra İV dozun sadece ortalama % 0.3' ü inhibitörler şeklinde idrar yoluyla vücudu terkeder.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Çocuklar ve adölesanlarda (10-18 yaş arası) ezetimibin emilimi ve metabolizması erişkinlerle benzerdir. Total ezetimibe dayanarak, adölesanlar ile erişkinler arasında farmakokinetik yönünden fark yoktur. 10 yaşından küçük pediyatrik popülasyon için farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Yaşlı hastalar:

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları yaşlı kişilerde (≥ 65 yaş) genç kişilere (18-45 yaş arası) göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Ezetimib ile tedavi edilen yaşlı ve genç gönüllülerde LDL-K düşürümü ve güvenlilik profili benzerdir (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ezetimibin tekli 10 mg dozundan sonra, total ezetimibin ortalama EAA değeri hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 5 ila 6) sağlıklı bireylere göre yaklaşık 1.7 kat artmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7 ila 9) 14 gün süren bir çoklu-doz çalışmasında (günde 10 mg) total ezetimibin ortalama EAA değeri 1. günde ve 14. günde sağlıklı bireylere göre yaklaşık 4 kat artmıştır. Orta derecede veya şiddetli (Child-Pugh skoru > 9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış ezetimib maruziyetinin etkileri bilinmediğinden, ezetimib bu hastalara önerilmez (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.).

Böbrek yetmezliği:

Ezetimib: Şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda (n=8; ortalama kreatin klerensi ≤ 30 ml/dak) ezetimibin tekli 10 mg dozundan sonra total ezetimibin ortalama EAA'sı sağlıklı bireylere göre (n=9) yaklaşık 1.5 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Bu çalışmadaki başka bir hastada (böbrek transplantasyonu yapılmış, siklosporin dahil pek çok ilaç alan) total ezetimibe maruz kalım 12 kat daha yüksektir.

Simvastatin: Ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dak) yürütülen bir çalışmada, aynı sınıftan bir HMG-KoA redüktaz inhibitörünün tekli dozunun uygulanmasından sonra toplam inhibitörlerin plazma konsantrasyonları sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık iki kat daha yüksektir.

Cinsiyet:

Toplam ezetimibin plazma konsantrasyonları erkeklere göre kadınlarda biraz daha yüksektir (yaklaşık % 20). Ezetimib ile tedavi edilen erkekler ve kadınlarda LDL-K düşürümü ve güvenlilik profili benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ezetimib/simvastatin kombinasyonu

Ezetimib ve statinlerin kombine uygulandığı çalışmalarda gözlenen toksik etkiler statinler ile tipik olarak gözlenen etkilerdir. Toksik etkilerin bazıları tek başına statinlerle tedavi sırasında

gözlenenlerden daha çarpıcıdır. Bu durum birlikte uygulamayı takiben farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlere bağlanmaktadır. Bu tip etkileşimler klinik çalışmalarda ortaya çıkmamıştır. Sıçanlarda miyopatiler, yalnızca insanlara verilen dozdan birkaç kat yüksek dozlarda (simvastatin için EAA seviyesinin yaklaşık 20 katı ve aktif metabolitin EAA seviyesinin 1800 katı) maruz kalımdan sonra görülmüştür. Ezetimibin birlikte uygulanmasının simvastatinin miyotoksik potansiyeline etki ettiğine dair bir kanıt yoktur.

Köpeklerde ezetimib ve statinlerin birlikte uygulanmasında düşük maruz kalımlarda (≤ 1 kez insan EAA) karaciğerde bazı etkiler tespit edilmiştir. Karaciğer enzimlerinde (ALT, AST) anlamlı bir yükselme görülmüş, fakat doku nekrozu görülmemiştir. Köpeklerde ezetimib ve simvastatinin birlikte uygulanmasında histopatolojik karaciğer bulguları (safra kesesi hiperplazisi, pigment birikimi, mononükleer hücre infiltrasyonu ve küçük hepatositler) gözlenmiştir. Bu değişiklikler 14 ay gibi daha uzun bir süre ile uygulamada ilerleme göstermez. Genel olarak karaciğer bulgularının son bulması ilacın kesilmesi ile gerçekleşir. Bu bulgular HMG-KoA inhibitörleri için tarif edilenlerle uyumludur veya etkilenen köpeklerde ulaşılan çok düşük kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir.

Ezetimib ve simvastatinin birlikte uygulanması sıçanlarda teratojenik değildir. Gebe tavşanlarda az sayıda iskelet bozuklukları (kaudal omurlarda birleşme, kaudal omurların sayısında azalma) görülmüştür.

Bir seri *in vivo* ve *in vitro* çalışmada tek başına veya simvastatin ile birlikte ezetimib verildiğinde genotoksik potansiyel görülmemiştir.

Ezetimib: Hayvanlarda ezetimib ile yapılan kronik toksisite çalışmalarında toksik etkiler için hedef organ belirlenmemiştir. Dört hafta boyunca ezetimib ile tedavi edilen köpeklerde (≥ 0.03 mg/kg/gün) safra kesesindeki kolesterol konsantrasyonu 2.5-3.5 kat yükselmiştir. Bununla beraber köpeklerde yapılan bir yıllık çalışmada günde 300 mg/kg'a kadar dozlarda kolelitiazis insidansında veya diğer hepatobiliyer etkilerde artış gözlenmemiştir. Bu verilerin insanlar için anlamı bilinmemektedir. Ezetimibin terapötik kullanımı ile ilişkili litojenik risk göz ardı edilemez. Ezetimibin uzun süreli karsinojenite testi negatiftir.

Simvastatin: Farmakodinamik, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojeniteyi içeren klasik hayvan çalışmalarına göre hasta açısından, farmakolojik mekanizmadan beklenenden başka hiçbir risk söz konusu değildir. Hem sıçanda hem de tavşanda, maksimum tolere edilen dozlarda uygulanan simvastatin hiçbir fetal malformasyona yol açmamış ve fertilité, üreme fonksiyonu veya yenidoğan gelişimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Monohidrat

Kroskarmelloz Sodyum

Kırmızı Demir Oksit (E172)

Mikrokristalin Selüloz

Hidroksipropil Metil Selüloz

Magnezyum Stearat

Starch RX 1500

Askorbik Asit

Bütil Hidroksi Anisol

Sitrik Asit Anhidr

Opadry II 85G18490 White içeriği:

Titanyum Dioksit (E171)

Lesitin (Soya (E322))

Polivinil Alkol

Talk

Polietilen Glikol / Makrogol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 film kaplı tablet içeren, PVC/Alü folyo blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Florya Asfaltı, Florya İş Merkezi

B Blok No:88/6

Bakırköy / İstanbul

Tel: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

243/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ