

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

INEGY 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg ali 10 mg/80 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 10, 20, 40 ali 80 mg simvastatina.

Pomožne snovi:

Ena 10 mg/10 mg tableta vsebuje 58,2 mg laktoze monohidrata.

Ena 10 mg/20 mg tableta vsebuje 126,5 mg laktoze monohidrata.

Ena 10 mg/40 mg tableta vsebuje 262,9 mg laktoze monohidrata.

Ena 10 mg/80 mg tableta vsebuje 535,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

bele do sivobebe tablete v obliki kapsule, z oznako "311", "312", "313" ali "315" na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo INEGY je indicirano za dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano hiperlipidemijo, pri katerih je primerna uporaba kombiniranega zdravila:

- kadar zdravljenje samo s statinom ne zadostuje,
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s statinom in z ezetimibom.

Zdravilo INEGY vsebuje ezetimib in simvastatin. Pokazalo se je, da simvastatin (20–40 mg) zmanjšuje pogostost srčno-žilnih dogodkov (glejte poglavje 5.1). Koristi zdravila INEGY ali ezetimiba na srčno-žilno obolevnost in umrljivost še niso dokazali.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoDH)

Zdravilo INEGY je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s HoDH. Bolniki lahko prejemajo tudi dodatno zdravljenje (npr. afereza LDL [lipoproteini nizke gostote]).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Hiperholesterolemija

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za zmanjševanje vrednosti lipidov in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom INEGY.

Zdravilo se jemlje peroralno. Razpon odmerkov zdravila INEGY je od 10 mg/10 mg na dan do 10 mg/80 mg na dan, zvečer. Ni nujno, da so vsi odmerki na voljo v vseh državah članicah. Običajni odmerek je 10 mg/20 mg na dan ali 10 mg/40 mg na dan, ki ga bolnik vzame v enkratnem odmerku zvečer. Odmerek 10 mg/80 mg priporočamo le za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete, in sicer, ko pri zdravljenju z nižjimi odmerki niso bili doseženi pričakovani cilji in ko pričakovane koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavji 4.4. in 5.1). Pred začetkom zdravljenja ali spremembo odmerka je treba upoštevati bolnikovo raven LDL-holesterola, obseg tveganja za koronarne bolezni ter odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola.

Odmerek zdravila INEGY je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na znano učinkovitost različnih jakosti zdravila INEGY (glejte poglavje 5.1, tabela 1) in glede na bolnikov odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola. Če je potrebno, se odmerek prilagaja v najmanj 4-tedenskih razmakih. Zdravilo INEGY se lahko jemlje s hrano ali brez. Tablete se ne sme prelomiti.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Priporočeni odmerek za bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je zdravilo INEGY 10 mg/40 mg na dan ali 10 mg/80 mg na dan, zvečer. Zdravilo INEGY se lahko pri teh bolnikih uporablja kot dodatek drugim oblikam hipolipemičnega zdravljenja (npr. aferezi LDL) ali če te vrste zdravljenja niso na voljo.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo INEGY je potrebno vzeti ≥ 2 uri pred ali ≥ 4 ure po zaužitju izmenjevalcev žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom INEGY jemljejo diltiazem ali amlodipin, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/40 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom INEGY jemljejo amiodaron ali verapamil, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo hipolipemične odmerke (≥ 1 g/dan) niacina sočasno z zdravilom INEGY, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom INEGY jemljejo ciklosporin ali danazol, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/10 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravljenje je treba začeti po priporočilu specialista.

Mladostniki ≥ 10 let (stopnja pubertete: fantje: stopnja Tanner II ali višja; dekleta: vsaj eno leto po menarhi): klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) so omejene. Priporočeni običajni začetni odmerek je 10 mg/10 mg enkrat na dan zvečer. Priporočeni razpon odmerkov je 10 mg/10 mg do največ 10 mg/40 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Otroci < 10 let: zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti zdravila INEGY ne priporočamo za uporabo pri otrocih, mlajših od 10 let (glejte poglavje 5.2). Izkušnje pri otrocih pred puberteto so omejene.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago insuficienco jeter (5 do 6 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno (7 do 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) ali hudo (> 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) motnjo delovanja jeter zdravljenja z zdravilom INEGY ne priporočamo. (Glejte poglavji 4.4 in 5.2.)

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z zmerno ledvično insuficienco prilagajanje odmerkov ni potrebno. Če je potrebno zdravljenje pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek \leq 30 ml/min, je treba odmerke nad 10 mg/10 mg na dan uvesti previdno (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za ezetimib, simvastatin ali katerokoli pomožno snov.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno trajno povečanje serumskih transaminaz.

Sočasno jemanje močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazola, ketokonazola, posakonazola, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, zaviralcev HIV-proteaze (npr. nelfinavira) in nefazodona (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

S tržišča so za ezetimib poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je sočasno z ezetimibom jemala statin. Pri zdravljenju samo z ezetimibom pa so o rabdomiolizi poročali zelo redko in zelo redko v primerih, ko so ezetimib dodali drugim zdravilom z znanim večjim tveganjem za rabdomiolizo.

Zdravilo INEGY vsebuje simvastatin. Simvastatin, tako kot ostali zaviralci HMG-CoA reduktaze, občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot bolečina v mišicah, mišična občutljivost ali šibkost mišic, z vrednostjo kreatin-kinaze (CK) nad 10-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN). Miopatija se včasih pokaže v obliki rabdomiolize z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje, smrtni primeri pa so bili zelo redki. Tveganje za miopatijo se poveča pri visoki inhibitorni aktivnosti encima HMG-CoA reduktaze v plazmi.

Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo pri simvastatinu je tako kot pri ostalih zaviralcih HMG-CoA reduktaze odvisno od odmerka. Po podatkih iz kliničnih preskušanj, v katerih se je s simvastatinom zdravilo 41.413 bolnikov, med katerimi je bilo 24.747 (približno 60 %) bolnikov, vključenih v študije s srednjim časom spremljanja vsaj 4 leta, je bila pojavnost miopatije pri odmerku 20 mg/dan približno 0,03 %, pri odmerku 40 mg/dan približno 0,08 %, pri odmerku 80 mg/dan pa približno 0,61 %. V teh preskušanjih so bili bolniki skrbno spremljani, nekatera zdravila, ki lahko povzročajo interakcije, pa so bila izključena.

V kliničnem preskušanju, v katerem so se bolniki z miokardnim infarktom v anamnezi zdravili s simvastatinom v odmerku 80 mg/dan (povprečni čas spremljanja 6,7 let), je bila pojavnost miopatije približno 1,0 % v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 20 mg/dan. Približno

polovica teh primerov miopatije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %. (Glejte poglavji 4.8 in 5.1)

Merjenje vrednosti kreatin kinaze

Vrednosti kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti kateregakoli verjetnega drugega vzroka za njen porast, saj je potem meritev težko utemeljiti. Če so izhodiščne ravni CK pomembno zvišane ($> 5 \times \text{ZMN}$), je treba preiskavo čez 5 do 7 dni ponoviti, da potrdimo rezultat.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki se začnajo zdraviti z zdravilom INEGY ali pri katerih odmerki zdravila INEGY povečamo, je treba seznaniti s tveganjem za miopatijo in jim naročiti, naj takoj poročajo o nepojasnjenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic.

Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja je treba vrednost CK izmeriti, da dobimo referenčno izhodiščno vrednost, v naslednjih primerih:

- starejši bolniki (starost ≥ 65 let),
- ženski spol,
- okvara ledvic,
- nekontroliran hipotiroidizem,
- anamneza ali družinska anamneza dednih bolezni mišic,
- anamneza toksičnega učinka na mišice pri jemanju statina ali fibrata,
- alkoholizem.

V teh primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na možno korist, priporočamo pa še klinični nadzor. Če je bolnik pri zdravljenju s fibratom ali statinom že kdaj imel težave z mišicami, je treba zdravljenje s katerikoli zdravilom, ki vsebuje statin (kot je zdravilo INEGY), začeti previdno. Če je izhodiščna vrednost CK pomembno zvišana ($> 5 \times \text{ZMN}$), bolnik zdravila ne sme začeti jemati.

Med zdravljenjem

Če se pri bolniku, ki jemlje zdravilo INEGY, pojavijo bolečine v mišicah, šibkost mišic ali krči v mišicah, je treba določiti vrednost CK. Če je ta vrednost v odsotnosti večjega telesnega napora pomembno zvišana ($> 5 \times \text{ZMN}$), je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, lahko razmislimo o prekinitvi zdravljenja tudi, če so vrednosti CK $< 5 \times \text{ZMN}$. Če iz kateregakoli drugega vzroka sumimo na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Če simptomi izginejo in se vrednost CK vrne na normalo, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravila INEGY ali uvedbi drugega zdravila, ki vsebuje statin, v najnižjem odmerku in ob natančnem nadzoru.

Večji delež miopatije so opazili pri bolnikih, ki so jim povečali odmerek simvastatina na 80 mg (glejte poglavje 5.1). Priporočamo periodično merjenje CK, saj je to lahko koristno pri ugotavljanju subkliničnih primerov miopatije. Vendar pa takšno spremljanje ne zagotavlja preprečitve miopatije.

Zdravljenje z zdravilom INEGY je treba začasno prekiniti nekaj dni pred večjimi elektivnimi operacijami in ob nenadnih hujših boleznih ali operacijah.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja za miopatijo, ki jo povzročajo interakcije zdravil (glejte tudi poglavje 4.5)

Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo se pomembno poveča pri sočasni uporabi zdravila INEGY z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so itraconazol, ketokonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir), nefazodon) pa tudi s ciklosporinom, danazolom in gemfibrozilom (glejte poglavje 4.2).

Ker zdravilo INEGY vsebuje simvastatin, je tveganje za miopatijo in rabdomiolizo večje tudi pri sočasnem jemanju drugih fibratov, hipolipemičnih odmerkov (≥ 1 g/dan) niacina ali pri sočasnem jemanju amiodarona ali verapamila in večjih odmerkov zdravila INEGY (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje je povečano pri sočasni uporabi diltiazema ali amlodipina in zdravila INEGY 10 mg/80 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in zdravila INEGY (glejte poglavje 4.5).

Posledično je glede zaviralcev CYP3A4 kontraindicirana uporaba zdravila INEGY sočasno z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavirom), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če je zdravljenje z itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom neizogibno, je treba v času zdravljenja prekiniti jemanje zdravila INEGY. Poleg tega je potrebna previdnost tudi pri kombiniranju zdravila INEGY z določenimi manj močnimi zaviralci CYP3A4: flukonazolom, ciklosporinom, verapamilom, diltiazemom (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izogibati se je treba sočasnemu uživanju soka grenivke in zdravila INEGY.

Odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/10 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom ali danazolom. Korist kombiniranega zdravljenja z zdravilom INEGY 10 mg/10 mg na dan in ciklosporinom ali danazolom je treba skrbno pretehtati glede morebitnega tveganja teh kombinacij. (Glejte poglavji 4.2 in 4.5.)

Kombinirani uporabi zdravila INEGY v odmerkih, večjih od 10 mg/20 mg na dan, in hipolipemičnih odmerkov (≥ 1 g/dan) niacina se je treba izogibati, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Med sočasno uporabo zaviralcev reduktaze HMG-CoA in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), se je v redkih primerih pojavila miopatija/rabdomioliza, pri čemer lahko miopatijo povzroči eno ali drugo zdravilo, če se jemlje posamezno.

Če razmišljate o kombiniranem zdravljenju s simvastatinom in z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin, morate natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Poleg tega morate bolnika natančno nadzirati glede katerihkoli znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

V vmesni analizi trenutno potekajoče preživetvene študije je neodvisen odbor za spremljanje varnosti odkril višjo pojavnost miopatije pri kitajskih bolnikih, ki so jemali zdravilo simvastatin 40 mg ali ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg in nikotinsko kislino/laropiprant 2000 mg/40 mg, kot je bilo pričakovano. Ezetimib ni očitno prispeval k večji pojavnosti miopatije. Zato je pri zdravljenju kitajskih bolnikov, ki jemljejo zdravilo INEGY (zlasti pri odmerkih 10 mg/40 mg ali večjih) skupaj z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan) ali z zdravili, ki vsebujejo niacin, potrebna previdnost. Ker je tveganje za miopatijo pri statinih odvisna od odmerka, pri kitajskih bolnikih ne priporočamo uporabe zdravila INEGY 10 mg/80 mg skupaj z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin. Ni znano, ali je tveganje za miopatijo povečano tudi pri drugih azijskih bolnikih, zdravljenih s simvastatinom in z niacinom (nikotinsko kislino) v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), ali zdravili, ki vsebujejo niacin.

Kombinirani uporabi zdravila INEGY v odmerkih, večjih od 10 mg/20 mg na dan, in amiodarona ali verapamila se je treba izogibati, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Kombinirani uporabi zdravila INEGY v odmerkih, večjih od 10 mg/40 mg na dan, in diltiazema ali amlodipina se je treba izogibati, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila INEGY skupaj s fibrati niso preučevali. Tveganje za miopatijo je večje, če se simvastatin uporablja sočasno s fibrati (posebno z gemfibrozilom). Zato sočasne uporabe zdravila INEGY in fibratov ne priporočamo. (Glejte poglavje 4.5.)

Bolnike, ki se zdravijo s fusidno kislino in z zdravilom INEGY, je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5). Razmislite lahko o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom INEGY.

Jetrni encimi

V kontroliranih preskušanih sočasne uporabe pri bolnikih, ki so jemali ezetimib s simvastatinom, so opazili posledično zvišanje transaminaz ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) (glejte poglavje 4.8).

Jetrne teste priporočamo pred začetkom zdravljenja z zdravilom INEGY, kasneje pa kadar je to klinično indicirano. Pri bolnikih, katerim odmerek povečamo na 10 mg/80 mg, moramo opraviti dodaten test pred povečanjem odmerka, 3 mesece po povečanju odmerka na 10 mg/80 mg ter periodično (npr. vsakih 6 mesecev) v prvem letu zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, pri katerih se zviša raven serumskih transaminaz, in pri njih merjenje takoj ponoviti in jih ves čas zdravljenja pogosteje ponavljati. Če se vrednosti transaminaz še naprej zvišujejo in še posebej, če dosežejo $3 \times \text{ZMN}$ in trajajo dalj časa, je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravilo INEGY je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola.

Jetrna insuficienca

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali s hudo jetrno insuficienco niso znani, uporabe zdravila INEGY pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (stari 10 do 17 let)

Učinkovitost in varnost ezetimiba pri sočasni uporabi s simvastatinom pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 10 do 17 let, so ocenjevali v kontroliranem kliničnem preskušanju pri odraščajočih fantih (stopnja Tanner II ali višja) in dekletih vsaj eno leto po menarhi.

V tej manjši kontrolirani študiji pri odraščajočih fantih in dekletih večinoma ni bilo nobenega določljivega učinka na rast ali spolno dozorevanje in nobenega učinka na dolžino menstrualnega ciklusa pri dekletih. Vendar pa učinkov ezetimiba na rast in spolno dozorevanje v obdobju zdravljenja > 33 tednov niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba pri uporabi skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali.

Ezetimiba pri bolnikih, mlajših od 10 let, in deklicah pred menarho niso preučevali. (Glejte poglavji 4.2 in 4.8.)

Pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še nista bili dokazani, zato sočasne uporabe zdravila INEGY in fibratov ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila INEGY. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo INEGY in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulanti

Če zdravilo INEGY dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR) (glejte poglavje 4.5).

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov, vključno s simvastatinom, so poročali o primerih intersticijske boleznii pljuč, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki boleznii lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske boleznii pljuč, je treba zdravljenje z zdravilom INEGY prekiniti.

Pomožna snov

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Interakcije s hipolipemičnimi zdravili, ki lahko že sama povzročijo miopatijo

Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je povečano pri sočasnem jemanju simvastatina s fibrati. Poleg tega obstaja tudi farmakokinetična interakcija med simvastatinom in gemfibrozilom, zaradi katere se zvišajo plazemske koncentracije simvastatina (glejte *Farmakokinetične interakcije* v nadaljevanju). Med sočasno uporabo simvastatina in niacina v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1 g/dan), se je v redkih primerih pojavila miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4).

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar povzroči nastanek žolčnih kamnov. V predklinični študiji pri psih je ezetimib povečal količino holesterola v žolču iz žolčnika (glejte poglavje 5.3). Čeprav pomen tega predkliničnega izsledka za uporabo pri ljudeh ni znan, sočasne uporabe zdravila INEGY in fibratov ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Priporočila za predpisovanje za učinkovine, ki vstopajo v interakcijo, so zbrana v spodnji tabeli (dodatne podrobnosti so na voljo v besedilu; glejte tudi poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Interakcije med učinkovinami, povezane z večjim tveganjem za miopatijo/rabdomiolizo

Učinkovine, ki vstopajo v interakcijo	Priporočila za predpisovanje
<i>Močni zaviralci CYP3A4:</i> itrakonazol ketokonazol posakonazol eritromicin klaritromicin telitromicin zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir) nefazodon	Kontraindicirani z zdravilom INEGY.
fibrati	Ne priporočamo za uporabo z zdravilom INEGY.
ciklosporin danazol	Ne prekoračite odmerka zdravila INEGY 10 mg/10 mg na dan
amiodaron verapamil niacin (≥ 1 g/dan)	Ne prekoračite odmerka zdravila INEGY 10 mg/20 mg na dan
diltiazem amlodipin	Ne prekoračite odmerka zdravila INEGY 10 mg/40 mg na dan
fusidna kislina	Bolnike je treba skrbno spremljati. Razmislite lahko o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom INEGY.
sok grenivke	Pri jemanju zdravila INEGY se izogibajte pitju soka grenivke.

Učinek drugih zdravil na zdravilo INEGY

INEGY

Niacin: V študiji, v katero je bilo vključenih 15 zdravih odraslih, sta se pri sočasni uporabi z zdravilom INEGY (10 mg/20 mg dnevno 7 dni) malo povečali vrednosti AUC niacina (22 %) in nikotinurične kisline (19 %), ki so ju bolniki zaužili z zdravilom NIASPAN tablete s podaljšanim sproščanjem (2 dni 1000 mg in 5 dni 2000 mg po zajtrku z malo maščobami). V isti študiji so se pri sočasni uporabi z zdravilom NIASPAN rahlo povečale povprečne vrednosti AUC ezetimiba (9 %), skupnega ezetimiba (26 %), simvastatina (20 %) in simvastatina v obliki kisline (35 %). Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna. (Glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Študije medsebojnega delovanja z večjimi odmerki simvastatina niso bile izvedene.

Ezetimib

Antacidi: sočasna uporaba antacidov je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Zmanjšana hitrost absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Holestiramin: sočasna uporaba holestiramina je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib-glukuronid) za približno 55 %. Dodatno zmanjšanje vrednosti LDL-holesterola, če dodamo zdravilo INEGY holestiraminu, je lahko manjše zaradi te interakcije (glejte poglavje 4.2).

Ciklosporin: V študiji pri osmih bolnikih po transplantaciji ledvic, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejeli enak odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi s kontrolno zdravo populacijo, ki je prejela samo ezetimib, iz druge študije (n=17). V drugi študiji je bila pri bolniku s presajeno ledvico s hudo ledvično insuficienco, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolnih skupinah, v katerih so bolniki prejeli samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih oseb, sta jemanje 20 mg ezetimiba dnevno 8 dni in enkratni odmerek 100 mg ciklosporina na 7. dan povzročila povprečno 15 % povečanje AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi s samo enkratnim 100 mg odmerkom ciklosporina. Nadzorovane študije o vplivu sočasno jemanega ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. Pri uvedbi zdravila INEGY k zdravljenju s ciklosporinom je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo INEGY in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Fibrati: pri sočasni uporabi fenofibrata oz. gemfibrozila so se koncentracije celokupnega ezetimiba povečale za približno 1,5-krat oz. 1,7-krat. Čeprav ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna, sočasne uporabe zdravila INEGY in fibratov ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Simvastatin

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4. Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo s povečanjem inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Taki zaviralci so itraconazol, ketokonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavir) in nefazodon. Pri sočasni uporabi itraconazola je prišlo do več kot 10-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline (aktivni beta-hidroksikislinski presnovek). Telitromicin je povzročil 11-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline.

Zato je kombinacija z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci HIV-proteaze (npr. nelfinavirom), eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom kontraindicirana. Če je zdravljenje z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom neizogibno, je treba med zdravljenjem začasno prekiniti jemanje zdravila INEGY. Previdnost je potrebna pri kombinaciji zdravila INEGY in določenih drugih manj močnih zaviralcev CYP3A4: flukonazola, ciklosporina, verapamila ali diltiazema (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Flukonazol: Poročali so o redkih primerih rabdomiolize, povezane s sočasnim jemanjem simvastatina in flukonazola (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin: Tveganje za miopatijo/rabdomiolizo se poveča pri sočasni uporabi ciklosporina, zlasti z večjimi odmerki zdravila INEGY (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/10 mg na dan. Čeprav mehanizem ni povsem pojasnjen, se je pokazalo, da ciklosporin poveča AUC zaviralcev HMG-CoA reduktaze. Povečanje AUC simvastatina v obliki kisline je verjetno deloma posledica zaviranja CYP3A4.

Danazol: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je povečano pri sočasnem jemanju danazola in večjih odmerkov zdravila INEGY (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil poveča AUC simvastatina v obliki kisline za 1,9-krat, verjetno zaradi zaviranja glukuronidacijske poti.

Amiodaron: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je povečano ob jemanju amiodarona sočasno z večjimi odmerki simvastatina (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju so o miopatiji poročali pri 6 %

bolnikov, ki so dobivali 80 mg simvastatina in amiodaron. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amiodaronom, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- *Verapamil*: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi verapamila in 40 mg ali 80 mg simvastatina (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je pri sočasni uporabi simvastatina in verapamila prišlo do 2,3-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, verjetno deloma zaradi zaviranja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.
- *Diltiazem*: Tveganje za miopatijo in rabdomiolizo je večje pri sočasni uporabi diltiazema in simvastatina 80 mg (glejte poglavje 4.4). Tveganje za miopatijo pri bolnikih, ki so jemali 40 mg simvastatina sočasno z diltiazemom, ni bilo povečano (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji je pri sočasnem jemanju diltiazema in simvastatina prišlo do 2,7-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline, verjetno zaradi zaviranja CYP3A4. Zato pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diltiazemom, odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/40 mg na dan, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.
- *Amlodipin*
Bolniki, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom in 80 mg simvastatina, imajo povečano tveganje za miopatijo. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali 40 mg simvastatina in amlodipin, tveganje za miopatijo ni bilo povečano. V farmakokinetični študiji je sočasno jemanje z amlodipinom povzročilo 1,6-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline. Zato odmerek zdravila INEGY ne sme preseči 10 mg/40 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z amlodipinom, razen če klinična korist verjetno odtehta povečano tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

Fusidna kislina: Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasni uporabi fusidne kisline in zdravila INEGY (glejte poglavje 4.4). Specifične poti presnove fusidne kisline v jetrih niso znane, vendar menimo, da je interakcija med fusidno kislino in zaviralci HMG-CoA reduktaze, ki jih presnavljajo encimi CYP-3A4, možna.

Sok grenivke: Sok grenivke zavira citokrom P450 3A4. Pri sočasnem zaužitju velikih količin (več kot 1 liter na dan) soka grenivke in simvastatina je prišlo do 7-krat večje izpostavljenosti simvastatinu v obliki kisline. Pitje 240 ml soka grenivke zjutraj in jemanje simvastatina zvečer je prav tako povzročilo 1,9-kratno povečanje. Zato se je treba med zdravljenjem z zdravilom INEGY izogibati pitju soka grenivke.

Kolhicin: Pri bolnikih z insuficienco ledvic so pri sočasni uporabi kolhicina in simvastatina poročali o miopatiji in rabdomiolizi. Pri bolnikih, ki jemljejo takšno kombinacijo, svetujemo skrbno klinično spremljanje.

Rifampicin: Ker je rifampicin močan induktor encima CYP3A4, se lahko pri bolnikih, ki se dalj časa zdravijo z rifampicinom (npr. pri zdravljenju tuberkuloze), zmanjša učinkovitost simvastatina. V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi rifampicina površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) simvastatinove kisline zmanjšala za 93 %.

Učinki zdravila INEGY na farmakokinetiko drugih zdravil

Ezetimib

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450 za presnovo učinkovin. Med ezetimibom in učinkovinami, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Antikoagulanti: V študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas. O povečanem internacionalnem normaliziranem razmerju (INR) pa so poročali s tržišča pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo INEGY dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati INR (glejte poglavje 4.4).

Simvastatin

Simvastatin nima zaviralnega učinka na citokrom P450 3A4. Zato ne pričakujemo, da bi simvastatin vplival na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4.

Peroralni antikoagulanti: V dveh kliničnih študijah, eni pri zdravih prostovoljcih in drugi pri bolnikih s hiperholesterolemijo, je simvastatin v odmerku 20-40 mg/dan zmerno okrepil učinek kumarinskih antikoagulantov: protrombinski čas, izražen v INR, se je pri zdravih prostovoljcih povečal z izhodiščne vrednosti 1,7 na 1,8, pri bolnikih s hiperholesterolemijo pa z 2,6 na 3,4. V zelo redkih primerih so poročali o zvišanem INR. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulante, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom INEGY določiti protrombinski čas in ga nato v začetni fazi zdravljenja dovolj pogosto kontrolirati, da lahko zagotovimo, da ni prišlo do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko ugotovimo, da se protrombinski čas ne spreminja, ga lahko preverjamo v časovnih presledkih, ki se običajno priporočajo za bolnike, ki dobivajo kumarinske antikoagulante. Če odmerek zdravila INEGY spremenimo ali zdravljenje z njim ukinemo, je treba ves postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje s simvastatinom ni povezano s krvavitvijo ali spremembo protrombinskega časa.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Ateroskleroza je kroničen proces, zato bi prekinitev jemanja hipolipemikov med nosečnostjo praviloma morala imeti le majhen vpliv na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

INEGY

Zdravilo INEGY je kontraindicirano med nosečnostjo. Kliničnih podatkov o uporabi zdravila INEGY med nosečnostjo ni. Študije na živalih, kjer so preizkušali kombinirano zdravljenje, so pokazale reproduktivno toksičnost. (Glejte poglavje 5.3.)

Simvastatin

Varnosti simvastatina pri nosečnicah niso dokazali. S simvastatinom pri nosečnicah niso izvedli nobenega nadzorovanega kliničnega preskušanja. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem HMG-CoA-reduktaze. V analizi približno 200 prospektivno spremljanih nosečnosti pri ženskah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene simvastatinu ali drugemu zelo sorodnemu zaviralcu HMG-CoA reduktaze, je bila pojavnost prirojenih anomalij primerljiva s tistimi v splošni populaciji. To število nosečnosti je bilo statistično zadostno za izključitev 2,5-kratne ali večje pojavnosti prirojenih anomalij v primerjavi s tistimi v celotni populaciji.

Čeprav ni nobenega dokaza, da se pojavnost prirojenih anomalij pri plodih bolnic, ki jemljejo simvastatin ali drug zelo soroden zaviralec HMG-CoA-reduktaze, razlikuje od pojavnosti v splošni populaciji, lahko zdravljenje nosečnic s simvastatinom zniža fetalni nivo mevalonata, ki je prekurzor biosinteze holesterola. Zato ženske, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, zdravila INEGY ne smejo jemati. Zdravljenje z zdravilom INEGY je treba prekiniti v času nosečnosti ali dokler se nosečnost ne izključi. (Glejte poglavje 4.3.)

Ezetimib

Ni kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba pri nosečnicah.

Dojenje:

Zdravilo INEGY je kontraindicirano med dojenjem. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v materino mleko. Ni znano, ali zdravilni učinkovini zdravila INEGY prehajata v materino mleko pri človeku. (Glejte poglavje 4.3.)

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju s stroji pa je treba upoštevati, da so poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravljenja z zdravilom INEGY (ali sočasnega jemanja ezetimiba in simvastatina, ki je enakovredno zdravilu INEGY) so v kliničnih preskušanjih preučevali pri približno 12.000 bolnikih.

Po pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) vključno s posameznimi primeri.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom INEGY (N=2.404) so opazili naslednje neželene učinke, ki so bili pogostejši kot pri placebo (N=1.340):

Neželeni učinki zdravila INEGY, ki so bili pogostejši kot pri placebo		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST, zvišane vrednosti CK v krvi	pogosti
	zvišan bilirubin v krvi, zvišana sečna kislina v krvi, zvišana gama-glutamyltransferaza, zvišano internacionalno normalizirano razmerje, prisotnost proteinov v urinu, zmanjšana telesna teža	občasni
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, navzea, bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus, izpuščaj	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mišični krči, šibkost mišic, neprijeten občutek v mišicah in kosteh, boleč vrat, bolečine v udih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, splošna oslabelost, bolehnost, periferni edemi	občasni
Psihiatrične motnje	motnje spanja	občasni

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom INEGY (N=9.595) so opazili naslednje neželene učinke, ki so bili pogostejši kot pri uporabi samih statinov (N=8.883):

Neželeni učinki zdravila INEGY, ki so bili pogostejši kot pri uporabi statinov		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST	pogosti
	zvišan bilirubin v krvi, zvišane	občasni

	vrednosti CK v krvi, zvišana gama-glutamyltransferaza	
Bolezni živčevja	glavobol, parestezija	občasni
Bolezni prebavil	napihnjen trebuh, diareja, suha usta, dispepsija, flatulenca, gastroezofagealni refluks, bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus, izpuščaj, urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti
	artralgija, bolečina v hrbtu, mišični krči, šibkost mišic, mišično-skeletna bolečina, bolečine v udih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, bolečina v prsnem košu, splošna oslabelost, periferni edemi	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni

Pediatrični bolniki (stari 10 do 17 let)

V študiji, ki je vključevala mladostnike (stare 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 248), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in pri 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so se zdravili samo s simvastatinom; zvišane vrednosti CPK ($\geq 10 \times$ ZMN) so bile pri 2 % (2 bolnikih) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

Preskušanje ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Laboratorijske vrednosti:

V preskušanih sočasne uporabe je bila pojavnost klinično pomembnih zvišanj serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq 3 \times$ ZMN, zaporedno) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom INEGY, 1,7 %. Ta zvišanja so bila na splošno asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, ravni transaminaz pa so se po prekinitvi ali med nadaljevanjem zdravljenja vrstile na prvotno raven. (Glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembna zvišanja CK ($\geq 10 \times$ ZMN) so opazili pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom INEGY.

Postmarketinške izkušnje

Tekom trženja zdravila INEGY ali tekom kliničnih študij ali trženja posameznih učinkovin zdravila so poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: trombocitopenija, anemija

Bolezni živčevja: periferna nevropatija, okvara spomina

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: kašelj, dispneja, intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil: zaprtje, pankreatitis, gastritis

Bolezni kože in podkožja: alopecija, multififormni eritem, preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilaksijo in angioedemom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: mišični krči, miopatija* (vključno z miozitisom)/rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo ali brez (glejte poglavje 4.4)

* V kliničnem preskušanju se je miopatija pogosteje pojavila pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg simvastatina na dan, v primerjavi z bolniki, zdravljenih z 20 mg odmerkom na dan (1,0 % oz. 0,02 %).

Presnovne in prehranske motnje: zmanjšan apetit

Žilne bolezni: obilvanje vročine, hipertenzija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: bolečina

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: hepatitis/zlatenica, jetrna odpoved, žolčni kamni, holecistitis

Motnje reprodukcije in dojk: erektilna disfunkcija

Psihiatrične motnje: depresija, nespečnost

Redko so poročali o očitnem sindromu preobčutljivosti, ki je vključeval katerega od naslednjih pojavov: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatično polimialgijo, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenijo, eozinofilijo, povečanje hitrosti sedimentacije eritrocitov, artritis in artralgijsko, urtikarijo, fotosenzitivno reakcijo, zvišano telesno temperaturo, zardevanje, dispnejo in bolehnost.

Laboratorijske vrednosti: zvišana alkalna fosfataza, nenormalen izvid testov jetrne funkcije

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami
- pešanje spomina
- motnje spolne funkcije

4.9 Preveliko odmerjanje

INEGY

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje. V študijah akutne toksičnosti pri peroralnih odmerkih pri miših in podganah so živali sočasne odmerke ezetimiba (1000 mg/kg) in simvastatina (1000 mg/kg) dobro prenašale. Pri teh živalih niso ugotovili kliničnih znakov toksičnosti. Ocenjena peroralna LD₅₀ za obe živalski vrsti je bila za ezetimib ≥ 1000 mg/kg, za simvastatin pa ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimib

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejeli 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja. Večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V študijah na živalih toksičnosti pri enkratnih peroralnih odmerkih 5.000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili.

Simvastatin

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja; največji odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10BA02

Zdravilo INEGY (ezetimib/simvastatin) je pripravek za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavira absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju ter zavira endogeno sintezo holesterola.

Mehanizem delovanja:

INEGY

Izvor holesterola v plazmi sta absorpcija v črevesju in endogena sinteza. INEGY vsebuje ezetimib in simvastatin, dve učinkovini za znižanje ravni lipidov s komplementarnima mehanizmoma delovanja. Zdravilo INEGY znižuje zvišan celokupni holesterol, LDL-holesterol, apolipoprotein B (Apo B), trigliceride (TG) ter holesterol, ki se ne nahaja v lipoproteinih z veliko gostoto (ne-HDL-holesterol), povečuje pa holesterol v lipoproteinih velike gostote (HDL-holesterol) in sicer z dvojno zavoro absorpcije in sinteze holesterola.

Ezetimib

Ezetimib zavira absorpcijo holesterola v črevesju. Ezetimib je za peroralno uporabo in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih razredov pripravkov za zmanjšanje ravni holesterola (npr. statinov, izmenjevalcev žolčnih kislin [smol], derivatov fibrične kisline in rastlinskih stanolov). Tarčna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v apikalnih delih celic sluznice tankega črevesja in zavira absorpcijo holesterola, kar zmanjša prenos črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Izvedli so vrsto predkliničnih študij, da bi določili selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [¹⁴C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Simvastatin

Po peroralnem zaužitju se simvastatin, ki je neaktivni lakton, v jetrih hidrolizira do ustrezne aktivne β-hidroksi kislinske oblike, ki je močan zaviralec HMG-CoA reduktaze (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaze). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, ki je začetna in hitrost omejujoča stopnja biosinteze holesterola.

Pokazalo se je, da simvastatin znižuje tako normalne kot zvišane koncentracije LDL-holesterola. LDL se tvorijo iz lipoproteinov z zelo majhno gostoto (VLDL) in se katabolizirajo predvsem z LDL-receptorjem z veliko afiniteto. Mehanizem znižanja LDL pri simvastatinu lahko vključuje tako znižanje koncentracije VLDL-holesterola kot tudi indukcijo LDL-receptorja, kar vodi v zmanjšano tvorbo in povečan katabolizem LDL-holesterola. Med zdravljenjem s simvastatinom se znatno zmanjša tudi apolipoprotein B. Poleg tega simvastatin zmerno poviša raven HDL-holesterola in zniža plazemske trigliceride. Zaradi teh sprememb se znižata razmerji celokupnega holesterola in HDL-holesterola ter LDL- in HDL-holesterola.

KLINIČNA PRESKUŠANJA

V nadzorovanih kliničnih študijah je zdravilo INEGY pomembno znižalo celokupni holesterol, LDL-holesterol, Apo B, TG, ne-HDL-holesterol in zvišalo HDL-holesterol pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski dvojno-slepi, s placebom nadzorovani študiji, v kateri je bilo 240 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se že zdravili s samim simvastatinom in niso dosegli ciljnih vrednosti LDL-holesterola (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] glede na izhodiščne lastnosti) po Državnem programu za izobraževanje o holesterolu (National Cholesterol Education Program – NCEP), randomiziranih tako, da so poleg obstoječega simvastatina dobivali še bodisi 10 mg ezetimiba ali placebo. Med bolniki, ki so se zdravili s simvastatinom in na začetku niso dosegali ciljnih vrednosti LDL-holesterola (~ 80 %), je ciljno vrednost LDL-holesterola ob zaključku študije doseglo pomembno več bolnikov (76 %), randomiziranih tako, da so dobivali ezetimib in simvastatin, kot bolnikov (21,5 %), ki so bili randomizirani tako, da so prejeli placebo in simvastatin.

Pomembno sta se razlikovali tudi ustrezni znižanji LDL-holesterola (ezetimib in simvastatin 27 %, placebo in simvastatin 3 %). Poleg tega je ezetimib v kombinaciji s simvastatinom v primerjavi s placebom in simvastatinom pomembno znižal vrednosti celokupnega holesterola, Apo B in TG.

V multicentričnem, dvojno slepem, 24-tedenskem preskušanju pri 214 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenimi s tiazolidindioni (rosiglitazonom ali pioglitazonom) najmanj 3 mesece in 20 mg simvastatina najmanj 6 tednov, s povprečno vrednostjo LDL-holesterola 2,4 mmol/l (93 mg/dl), so bolnike randomizirali v skupini, ki sta dobivali 40 mg simvastatina ali kombinacijo učinkovin, ustrezno zdravilo INEGY 10 mg/20 mg. Zdravilo INEGY 10 mg/20 mg je bilo v primerjavi s podvojitvijo odmerka simvastatina na 40 mg pomembno bolj učinkovito za nadaljnje znižanje LDL-holesterola (-21 % oz. 0 %), celokupnega holesterola (-14 % oz. -1 %), Apo B (-14 oz. -2 %) ter ne-HDL-holesterola (-20 % oz. -2 %) kot zdravljenje z 20 mg simvastatina. Rezultati za HDL-holesterol in TG se med zdravljenima skupinama niso pomembno razlikovali. Na rezultate ni vplivala vrsta tiazolidindiona.

Učinkovitost različnih odmerkov zdravila INEGY (10 mg/10 mg do 10 mg/80 mg na dan) so dokazali v multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem 12-tedenskem preskušanju, ki je vključevalo vse razpoložljive različne odmerke zdravila INEGY in vse ustrezne odmerke simvastatina. Ko so bolnike, ki so prejeli vse odmerke zdravila INEGY, primerjali z bolniki, ki so prejeli vse odmerke simvastatina, so ugotovili, da je zdravilo INEGY pomembno znižal celokupni holesterol, LDL-holesterol in TG (glejte tabelo 1) pa tudi Apo B (za -42 % oz. -29 %), ne-HDL-holesterol (-49 % oz. -34 %) ter C-reaktivni protein (-33 % in -9 %). Učinki zdravila INEGY na HDL-holesterol so bili podobni učinkom pri simvastatinu. Nadaljnje analize so pokazale, da je zdravilo INEGY v primerjavi s placebom pomembno zvišalo HDL-holesterol.

Tabela 1
Odziv na zdravilo INEGY pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo
(povprečni^a % spremembe glede na izhodiščno raven pred zdravljenjem^b)

Zdravljenje (Dnevni odmerek)	N	Celokupni holesterol	LDL- holesterol	HDL- holesterol	TG ^a
Skupni podatki (vsi odmerki zdravila INEGY) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Skupni podatki (vsi odmerki simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
INEGY po odmerkih					
10 mg /10 mg	87	-32	-46	+9	-21
10 mg/20 mg	86	-37	-51	+8	-31
10 mg/40 mg	89	-39	-55	+9	-32
10 mg/80 mg	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatin po odmerkih					
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 Za trigliceride je naveden srednji % spremembe glede na izhodiščno vrednost

^b Izhodiščna raven – brez zdravila za znižanje ravni lipidov

^c INEGY (združeni podatki za odmerke 10 mg/10 mg-10 mg/80 mg) je pomembno znižal celokupni holesterol, LDL-holesterol in TG v primerjavi s simvastatinom ter pomembno zvišal HDL-holesterol v primerjavi s placebom.

V podobno zasnovani študiji so bili rezultati za vse lipidne parametre na splošno skladni. V analizi zbranih podatkov teh dveh študij je bil odziv lipidov na zdravilo INEGY podoben pri bolnikih z ravno TG nad in pod 200 mg/dl.

V multicentrični, dvojno-slepi, kontrolirani klinični študiji (ENHANCE) so 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 2 leti prejeli 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina (n=357) ali 80 mg simvastatina (n=363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti učinek kombinacije ezetimib/simvastatin na debelino intime-medije (DIM) karotidne arterije v primerjavi s samim simvastatinom. Vpliv tega surrogatnega markerja na obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni končni opazovani dogodek, sprememba povprečne DIM vseh šestih segmentov karotide (merjeno z uporabo B-mode ultrazvoka), se ni pomembno razlikovala (p=0,29) med obema zdravljenima skupinama. V obdobju 2 let, kolikor je študija trajala, se je pri uporabi 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina debelina intime-medije povečala za 0,0111 mm, pri uporabi 80 mg simvastatina samega pa za 0,0058 (izhodiščna povprečna DIM karotide 0,68 mm oz. 0,69 mm).

Zdravilo INEGY vsebuje simvastatin. V dveh velikih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20–40 mg; N = 4.444 bolnikov) in Heart Protection Study (40 mg; N = 20.536 bolnikov), so ocenjevali učinek zdravljenja s simvastatinom pri bolnikih z velikim tveganjem za koronarne dogodke zaradi prisotnosti koronarne bolezni, sladkorne bolezni, periferne žilne bolezni, anamneze kapi ali druge cerebrovaskularne bolezni. Dokazali so, da simvastatin zmanjša:

tveganje za celokupno umrljivost z zmanjšanjem števila smrti zaradi koronarne bolezni srca, tveganje za miokardni infarkt in kap brez smrtnega izida ter potrebo po koronarni in nekoronarni revaskularizaciji.

V študiji SEARCH (*The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) so pri 12.064 bolnikih z miokardnim infarktom v anamnezi ovrednotili učinek zdravljenja z 80 mg simvastatina v primerjavi z odmerkom 20 mg (srednji čas spremljanja 6,7 let) na velike žilne dogodke (opredeljene kot usodna KBS, neusodni MI, postopek koronarne revaskularizacije, usodna ali neusodna kap, postopek periferne revaskularizacije). Med obema skupinama ni bilo značilne razlike v pojavnosti velikih žilnih dogodkov; za odmerek 20 mg simvastatina (n=1553) 25,7 % v primerjavi z odmerkom 80 mg simvastatina (n= 1477) 24,5 %; RR 0,94, 95-odstotni IZ: 0,88 do 1,01. Absolutna razlika v LDL-holesterolu med obema skupinama je bila tekom študije $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Varnostna profila sta bila podobna v obeh skupinah, razen tega, da je bila pojavnost miopatije pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg simvastatina, približno 1,0 %, v primerjavi z 0,02 % pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 20 mg. Približno polovica teh primerov miopatije se je pojavila v prvem letu zdravljenja. Pojavnost miopatije v vsakem naslednjem letu zdravljenja je bila približno 0,1 %.

Koristi zdravila INEGY ali ezetimiba na srčno-žilno obolenost in umrljivost še niso dokazali.

Klinične študije pri pediatričnih bolnikih (starih 10 do 17 let)

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji so 142 fantov (stopnja Tanner II ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih 10 do 17 let (v povprečju 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli 10 mg ezetimiba skupaj s simvastatinom (10, 20 ali 40 mg) ali samo simvastatin (10, 20 ali 40 mg), naslednjih 27 tednov ezetimib in 40 mg simvastatina ali samo 40 mg simvastatina, potem pa so 20 tednov v odprtem delu študije prejeli sočasno ezetimib in simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg).

Po 6 tednih so se pri sočasni uporabi ezetimiba in simvastatina (v vseh odmerkih) v primerjavi z uporabo simvastatina samega (v vseh odmerkih) pomembno znižale vrednosti celokupnega holesterola (38 % proti 26 %), LDL-holesterola (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in ne-HDL-holesterola (47 % proti 33 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-17 % proti -12 % oz. +7 % proti +6 %). Po 33 tednih so bili rezultati skladni s tistimi po 6 tednih. Idealne ciljne vrednosti po NCEP-u (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) za LDL-holesterol je doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli ezetimib in 40 mg simvastatina (62 %), kot bolnikov, ki so prejeli samo 40 mg simvastatina (25 %). Po 53 tednih na koncu odprtega podaljška študije so se učinki na lipidne parametre ohranili.

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba pri uporabi skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali. Pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolenosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoDH)

Pri bolnikih s klinično in/ali genotipsko diagnozo HoDH so izvedli dvojno slepo, randomizirano, 12-tedensko študijo. Analizirali so podatke za podskupino bolnikov (n = 14), ki so na začetku dobivali 40 mg simvastatina. Zvečanje odmerka simvastatina s 40 na 80 mg (n = 5) je znižalo LDL-holesterol za 13 % glede na izhodiščno vrednost pri zdravljenju s 40 mg simvastatina. Pri sočasnem jemanju ezetimiba in simvastatina, enakovrednem zdravilu INEGY (združeni podatki za 10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg, n = 9), se je LDL-holesterol znižal za 23 % glede na izhodiščno vrednost pri zdravljenju s 40 mg simvastatina. Pri tistih bolnikih, ki so sočasno dobivali ezetimib in simvastatin, enakovredno zdravilo INEGY (10 mg/80 mg, n = 5), se je LDL-holesterol znižal za 29 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri zdravljenju s 40 mg simvastatina.

Aortna stenoza

Študija SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis – Simvastatin in ezetimib za zdravljenje aortne stenoze) je bila multi-centrična, dvojno-slepa, s placebom primerjana študija, ki je trajala (mediana vrednost) 4,4 leta, in je vključevala 1.873 bolnikov z asimptomatsko aortno stenozo (AS), ugotovljeno z dopplerskim merjenjem največje hitrosti pretoka skozi aorto v območju 2,5 do 4,0 m/s. V študijo so vključili samo bolnike, za katere so ocenili, da pri njih zdravljenje s statini za zmanjšanje tveganja za aterosklerozne srčnožilne bolezni ni potrebno. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli placebo ali sočasno ezetimib 10 mg in simvastatin 40 mg dnevno.

Primarni končni opazovani dogodek je bil sestavljen iz večjih srčnožilnih dogodkov: smrti zaradi srčnožilnih bolezni, kirurške zamenjave aortne zaklopke, kongestivnega srčnega popuščanja kot posledice napredovanja aortne stenoze, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, kirurške premostitve koronarne arterije, perkutane koronarne intervencije, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris in nehemoragične kapi. Ključne sekundarne končne opazovane dogodke so sestavljale različne skupine komponent primarnega končnega opazovanega dogodka.

V primerjavi s placebom kombinacija ezetimib 10 mg / simvastatin 40 mg ni pomembno zmanjšala tveganja za večje srčnožilne dogodke. Primarni izid se je pojavil pri 333 bolnikih (35,3 %) v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 355 bolnikih (38,2 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, 0,96; 95-odstotni IZ 0,83 do 1,12; $p=0,59$). Zamenjavo aortne zaklopke so izvedli pri 267 bolnikih (28,3 %) iz skupine, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 278 bolnikih (29,9 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti 1,00; 95-odstotni IZ 0,84 do 1,18; $p=0,97$). V skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin je imelo ishemične srčnožilne dogodke manj bolnikov ($n=148$) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n=187$) (razmerje ogroženosti 0,78; 95-odstotni IZ 0,63 do 0,97; $p=0,02$), večinoma zaradi manjšega števila bolnikov, ki so prestali kirurško premostitev koronarne arterije.

Rak se je pogosteje pojavil v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin (105 proti 70, $p=0,01$). Klinični pomen tega opažanja je negotov. V meta analizi, ki je vključevala vmesne rezultate iz dveh velikih dolgoročnih še potekajočih študij s kombinacijo ezetimib/simvastatin ($n=10.319$ zdravljenih z zdravili, 10.298 v kontrolni skupini; bolnik-let = 18.246 zdravljenih z zdravili, 18.225 v kontrolni skupini), delež raka ni bil povečan (313 zdravljenih z zdravili, 326 iz kontrolne skupine; razmerje tveganja 0,96; 95-odstotni IZ 0,82 do 1,12; $p=0,61$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem jemanju ezetimiba in simvastatina niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Absorpcija:

INEGY

Zdravilo INEGY je bioekvivalentno sočasnemu jemanju ezetimiba in simvastatina.

Ezetimib

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in znatno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na biološko uporabnost ezetimiba, prejetega peroralno v obliki 10 mg tablet.

Simvastatin

Ugotovili so, da je razpoložljivost aktivne β -hidroksi kisline v sistemskem krvnem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina manj kot 5 % odmerka, kar je skladno z velikim izločanjem ob prvem prehodu skozi jetra. Glavni presnovki simvastatina v plazmi človeka so β -hidroksi kislina in še štiri drugi aktivni presnovki.

Če je bil simvastatin apliciran tik pred testnim obrokom, se plazemski profil tako aktivnih kot celokupnih zaviralcev v primerjavi s stanjem na tešče ni spremenil.

Porazdelitev:

Ezetimib

Ezetimib se v 99,7 % veže na humane plazemske beljakovine, ezetimib-glukuronid pa v 88 do 92 %.

Simvastatin

Tako simvastatin kot tudi β -hidroksi kislina se vežeta na humane plazemske beljakovine (95 %).

Farmakokinetiki enkratnega in večkratnih odmerkov simvastatina sta pokazali, da pri večkratnem odmerjanju do akumulacije učinkovine ne pride. V vseh zgoraj omenjenih farmakokinetičnih študijah je bila maksimalna plazemska koncentracija zaviralcev dosežena 1,3 do 2,4 ure po odmerku.

Presnova:

Ezetimib

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesju in v jetrih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavni substanci, ki so ju določili v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukuronid se počasi izločata iz plazme, kar kaže na pomembno vlogo enterohepatičnega kroženja. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Simvastatin

Simvastatin je neaktivni lakton, ki *in vivo* takoj hidrolizira v ustrezno β -hidroksi kislino, ki je močan zaviralec HMG-CoA reduktaze. Hidroliza poteka večinoma v jetrih, hidroliza v plazmi pri človeku pa je zelo počasna.

Pri človeku se simvastatin dobro absorbira in se v veliki meri izloča pri prvem prehodu skozi jetra. Izločanje v jetrih je odvisno od prekrvavitve jeter. Jetra so primarno mesto njegovega delovanja s posledičnim izločanjem ekvivalentov učinkovine v žolču. Posledično je razpoložljivost aktivnega zdravila v sistemskem obtoku majhna.

Po intravenski injekciji β -hidroksikislinskega presnovka je znašal njegov povprečni razpolovni čas 1,9 ure.

Izločanje:

Ezetimib

Po zaužitju ^{14}C -ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. Po 10 dneh zbiranja so v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo določljivosti.

Simvastatin

Po zaužitju radioaktivnega simvastatina se je pri človeku v 96 urah 13 % radioaktivnosti izločilo v urinu, 60 % pa v blatu. Količina, izločena v blatu, predstavlja absorbirane ekvivalente učinkovine, izločene z žolčem, pa tudi neabsorbirano učinkovino. Po intravenski injekciji β -hidroksikislinskega presnovka se je povprečno le 0,3 % iv. odmerka izločilo v seču v obliki zaviralcev.

Posebne populacije:

Pediatrični bolniki

Absorpcija in presnova ezetimiba sta pri otrocih in mladostnikih (10 do 18 let) podobni kot pri odraslih. Med mladostniki in odraslimi osebami glede celokupnega ezetimiba ni nobenih farmakokinetičnih razlik. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo < 10 let ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo. (Glejte poglavje 4.2.)

Geriatrični bolniki

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starostnikih (≥ 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med starostniki in mlajšimi bolniki primerljiva. (Glejte poglavje 4.2.)

Jetrna insuficienca

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago jetrno insuficienco (5 ali 6 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi osebami. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno jetrno insuficienco (7 do 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno insuficienco (> 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) niso znani, ezetimiba pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ledvična insuficienca

Ezetimib

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n=8$; povprečni kreatininski očistek ≤ 30 ml/min) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi osebami ($n=9$). (Glejte poglavje 4.2.)

Dodaten bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Simvastatin

V študiji pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek < 30 ml/min) so bile plazemske koncentracije vseh zaviralcev po enkratnem odmerku sorodnega zaviralca HMG-CoA reduktaze približno dvakrat višje od tistih pri zdravih prostovoljcih.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo višje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljiva.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

INEGY

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in simvastatinom so bili opaženi toksični učinki v glavnem tisti, ki so značilni za statine. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To pripisujemo farmakokinetičnim in/ali farmakodinamičnim interakcijam pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do nobenih tovrstnih interakcij. Pri podganah se je miopatija pojavila šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskih odmerkov za ljudi (približno 20-kratna vrednost AUC za simvastatin in 1800-kratna vrednost AUC za aktivni presnovek). Ni bilo dokazov, da bi sočasno jemanje ezetimiba vplivalo na miotoksični potencial simvastatina.

Pri psih, ki so sočasno prejeli ezetimib in simvastatin, so pri majhnih izpostavljenostih (≤ 1 -kratna vrednost AUC kot pri človeku) opazili nekaj učinkov na jetra. Opazili so izrazita povišanja jetrnih encimov (ALT, AST) brez nekroze tkiva. Pri psih, ki so sočasno prejeli ezetimib in simvastatin, so opazili histopatološke spremembe na jetrih (hiperplazijo žolčnih vodov, akumulacijo pigmenta, infiltracijo enojedrnih celic in majhne hepatocite). Te spremembe pri daljšem odmerjanju do 14 mesecev niso napredovale. Navadno so se jetrni izvidi popravili po prekinitvi odmerjanja. Ta odkritja so bila skladna s tistimi, opisanimi za zaviralce HMG-CoA reduktaze, ali pa so jih pripisali zelo nizkim vrednostim holesterola, doseženih pri dotičnih psih.

Sočasna uporaba ezetimiba in simvastatina pri podganah ni imela teratogenega vpliva. Pri brejih samicah kuncev so opazili majhno število skeletnih napak (zraščena repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenec).

V seriji poskusov *in vivo* ter *in vitro* ezetimib samostojno ali v kombinaciji s simvastatinom ni imel genotoksičnega potenciala.

Ezetimib

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili nobenih tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji pri psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomembnost teh podatkov za ljudi ni znana. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

Dolgoročni testi karcinogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1.000 mg/kg/dan.

Simvastatin

Podatki na osnovi običajnih študij farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenosti na živalih ne kažejo drugih tveganj za bolnika, kot jih je mogoče pričakovati zaradi farmakološkega mehanizma. V največjih toleriranih odmerkih pri podganah in kuncih simvastatin ni povzročal nepravilnosti ploda, ni vplival na plodnost, razmnoževanje ali neonatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksianizol
citronska kislina monohidrat
natrijev karmelozat, premreženi
hipromeloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
propilgalat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Plastenke: Plastenka naj bo dobro zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

INEGY 10 mg /10 mg, 10 mg/20 mg in 10 mg/40 mg

Bele HDPE plastenke zaprte z zaščitno folijo in belo za otroke varno polipropilensko zaporko, s silikagelom kot sušilnim sredstvom. Vsebujejo 100 tablet.

INEGY 10 mg /10 mg

Hladno oblikovani pretisni omoti iz PVC-ja / aluminijaste folije / aluminija, prevlečenega z vinilom in filmsko plastjo poliamida v škatlah po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ali 300 tablet.

Hladno oblikovani enoodmerni pretisni omoti iz PVC-ja / aluminijaste folije / aluminija, prevlečenega z vinilom in filmsko plastjo poliamida v škatlah po 30, 50, 100 ali 300 tablet.

INEGY 10 mg /20 mg in 10 mg /40 mg

Pretisni omoti iz neprozornega poliklorotrifluoroetilena / PVC-ja in aluminija, prevlečenega z vinilom v škatlah po 90 tablet.

INEGY 10 mg /20 mg, 10 mg /40 mg in 10 mg /80 mg

Pretisni omoti iz neprozornega poliklorotrifluoroetilena / PVC-ja in aluminija, prevlečenega z vinilom v škatlah po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ali 300 tablet.

Enoodmerni pretisni omoti iz neprozornega poliklorotrifluoroetilena / PVC-ja in aluminija, prevlečenega z vinilom v škatlah po 30, 50, 100 ali 300 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

MSD-SP Ltd.
Hertford Road
UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

Tel + 44 1992 452206
Fax: +44 1992 479191

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Inegy 10 mg/10 mg tablete:
Pakiranje po 30 tablet: 5363-I-1216/10
Pakiranje po 100 tablet: 5363-I-1217/10
Inegy 10 mg/20 mg tablete:
Pakiranje po 30 tablet: 5363-I-1218/10
Pakiranje po 100 tablet: 5363-I-1219/10
Inegy 10 mg/40 mg tablete:
Pakiranje po 30 tablet: 5363-I-1220/10
Pakiranje po 100 tablet: 5363-I-1221/10
Inegy 10 mg/80 mg tablete:
Pakiranje po 30 tablet: 5363-I-1222/10
Pakiranje po 100 tablet: 5363-I-1223/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

25.02.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.10.2011