

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

INEGYTM

Ezetimibe/Simvastatin



VUT-EE/BG-20053519	
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
690/14.02.06	Мерц.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INEGY (ИНЕЖИ) таблетки: 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, или 10 mg/80 mg

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg ezetimibe и 10, 20, 40 или 80 mg simvastatin.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до светло жълти, с форма на капсула таблетки с код "311", "312", "313", или "315" на едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Хиперхолестеролемия

INEGY е показан като допълнителна терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и не фамилна) хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, където приложението на комбиниран продукт е подходящо:

- пациенти с недобър контрол единствено със статин
- пациенти вече лекувани със статин и ezetimibe

INEGY съдържа ezetimibe и simvastatin. Simvastatin (20-40 mg) е с доказан ефект да намалява честотата на сърдечно-съдовите инциденти (виж раздел 5.1). Не са провеждани проучвания за доказване на ефикасността на INEGY или ezetimibe за предотвратяване на усложненията на атеросклерозата.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

INEGY е показан като допълнителна терапия към диетата при пациенти с ХоФХ. Пациентите може също така да провеждат допълнителна терапия (например афереза на липопротеините с ниска плътност [LDL]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Хиперхолестеролемия

Пациентът трябва да е на подходяща диета за понижаване на липидите и следва да продължи диетата по време на лечението с INEGY.

Начинът на приложение е перорален. Дозовият обхват на приложение на INEGY е от 10/10 mg/дневно до 10/80 mg/дневно вечер. Възможно е не всички дозировки да са налични във всички страни. Обичайната доза е 10/20 mg/дневно или 10/40 mg/дневно приета еднократно вечер. Дозата 10/80 mg се препоръчва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск за сърдечно-съдови усложнения. При започване на терапията и титрирането на дозата следва да се имат предвид стойностите на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), рискът за коронарна болест на сърцето и отговорът на провеждана терапия за понижаване на холестерола.

™ обозначава търговска марка на MSP Singapore Company, LLC; © 2003 MSP Singapore Company, LLC, 2003; Всички права запазени.



Дозата на INEGY трябва да бъде индивидуализирана, което се основава на познатата ефикасност на различните дозови режими с INEGY (виж раздел 5.1, таблица 1) и на отговора на провежданата в момента терапия за понижаване на холестерола. Титрирането на дозата, в случай, че се налага, трябва да бъде извършвано през времеви интервали не по-малки от 4 седмици. INEGY може да се прилага с или без храна. Засега, сравнителните проучвания с INEGY са ограничени до simvastatin и atorvastatin.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Препоръчаната доза на INEGY при пациентите с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10/40 mg/дневно или 10/80 mg/дневно вечер. INEGY може да се прилага като допълнителна терапия с други терапевтични схеми за понижаване на липидите (например афереза на LDL) при тези пациенти или в случай, че такова лечение не се прилага.

Едновременно прилагане с други лекарствени продукти

Приемът на INEGY трябва да бъде или ≥ 2 часа преди, или ≥ 4 часа след приема на секвестрант на жлъчните киселини.

При пациентите, които провеждат лечение с amiodarone или verapamil едновременно с приемането на INEGY неговата доза не трябва да надхвърля 10/20 mg/дневно (виж раздел 4.4 и 4.5).

При пациентите на лечение с ciclosporin, danazol или niacin в липодопонижаващи лекарствени продукти дози (≥ 1 g/дневно) и едновременно приложение на INEGY, неговата доза не трябва да надвишава 10/10 mg/дневно (виж раздели 4.4 и 4.5).

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Не се налага титриране на дозата при възрастни пациенти (виж раздел 5.2).

Употреба при деца и подрастващи

Ефикасността и безопасността на прилагане при деца не са установявани. По тази причина не се препоръчва прилагане на INEGY в педиатричната практика (виж раздел 5.2).

Употреба при чернодробно увреждане

Не се налага титриране на дозата при пациенти с лека по степен чернодробна недостатъчност (Child-Pugh индекс 5 до 6). Лечението с INEGY не се препоръчва при пациенти с умерена (Child-Pugh индекс 7 до 9) или тежка (Child-Pugh индекс > 9) чернодробна дисфункция. (виж раздели 4.4 и 5.2.)

Употреба при бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациентите с умерена по степен бъбречна недостатъчност. Ако при пациентите с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) лечението с INEGY се счита за необходимо, дози над 10/10 mg/дневно следва да се прилагат внимателно (виж раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към ezetimibe, simvastatin или към някои от помощните вещества.

Бременност и кърмене (виж раздел 4.6).

Активно чернодробно заболяване или неясно персистиращо повишение на серумните трансаминази.

Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV протеазни инхибитори и nefazodone) (виж раздели 4.4 и 4.5).



4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Миопатия/рабдомиолиза

След излизане на ezetimibe на пазара са били докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, при които се е развила рабдомиолиза са приемали статин едновременно с ezetimibe. Рабдомиолиза обаче е била докладвана много рядко при монотерапия с ezetimibe и много рядко при добавяне на ezetimibe към други препарати, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза.

INEGY съдържа simvastatin. Simvastatin, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога предизвиква миопатия, която се манифестира с болка в мускулите, отпадналост и слабост или повишаване на креатин киназата (СК) над 10 X горната граница на нормата (ГГН). Миопатията понякога протича с клиничната картина на рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност като вторичен резултат на миоглобинурия и в много редки случаи може да доведе до фатален изход. Рискът от развитието на миопатия е повишен при наличието на високи нива на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата в плазмата.

Рискът за предизвикване на миопатия/рабдомиолиза е дозо-зависим за simvastatin. Регистрираната в клиничните проучвания честота, където пациентите се проследяват внимателно и някои от лекарствени продукти, които може да си взаимодействат са изключени от приложение, е била приблизително 0.03% при доза 20 mg simvastatin, 0.08% при доза 40 mg simvastatin и 0.4% при доза 80 mg simvastatin.

Определяне на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличието на други вероятни алтернативни причини за повишение на СК, тъй като в тези случаи интерпретацията на установените стойности е затруднена. Ако изходните стойности на СК са сигнификантно завишени (>5 X ГГН), определянето на стойностите следва да бъде повторено в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждение на получените резултати.

Преди началото на лечението

Всички пациенти, които започват лечение с INEGY както и тези, при които дозата на INEGY е била увеличена, следва да бъдат уведомени за съществуващия риск от миопатия. Необходимо е да им се разясни, че е необходимо незабавно да съобщават за всяка неясна болка в мускулатурата и изявата на слабост и отпадналост.

Особено внимание трябва да се обърне на пациентите с предразположение към рабдомиолиза. С цел да се установи изходната стойност на СК за референтна оценка, тя трябва да бъде измерена преди началото на лечението при следните ситуации:

- Пациенти в напреднала възраст (възраст над 70 години)
- Бъбречно увреждане
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Предхождаща индивидуална или фамилна анамнеза за мускулни проблеми
- Предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при използването на статини или фибрати.
- Злоупотреба с алкохол

При тези ситуации, рискът от провеждане на лечение трябва да се оценява във връзка с вероятните благоприятни резултати като се препоръчва клинично мониториране. В случай, че при пациента са наблюдавани проблеми с мускулите при предхождащо прилагане на фибрат или статин, то лечението с продукт, който съдържа статин (такъв е лекарствения продукт INEGY) трябва да се започне с повишено внимание. Ако стойностите на СК са сигнификантно повишени в началото (>5 X ГГН), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението



Стойностите на СК трябва да се определят в случай, че при пациента се появят оплаквания от болка в мускулите, слабост или крампи по време на приема на INEGY. Лечението трябва да се прекрати, ако се установи сигнификантно повишение на стойностите на СК ($>5 \times \text{ГГН}$) без да има тежки физически натоварвания. В случай, че оплакванията от страна на мускулите са тежки и предизвикват дискомфорт, дори и стойностите на СК да са $<5 \times \text{ULN}$, лечението трябва да бъде прекратено. Ако се подозира по някаква причина миопатия, лечението трябва да се прекрати.

При изчезване на симптоматиката и нормализиране на стойностите на СК, може да се започне отново лечение с INEGY или с друг препарат, който съдържа статин. Стартира се с най-ниската доза и се провежда строго мониториране.

Лечението с INEGY трябва да бъде спряно временно за няколко дни преди планирана голяма оперативна интервенция, както и в случаите на последващи големи медицински или хирургични интервенции.

Мерки за понижаване на риска от изява на миопатия предизвикана от взаимодействие с други лекарствени продукти (виж също раздел 4.5)

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е сигнификантно повишен, когато INEGY се прилага заедно с мощни инхибитори на CYP3A4 (например *as itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin*, HIV протеазни инхибитори, *nefazodone*), както и *ciclosporin, danazol* и *gemfibrozil* (виж раздел 4.2).

Поради наличието на *simvastatin* като компонент на INEGY, рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава също така от включването на други фибрати, *niacin* в липидопонижаваща доза ($\geq 1 \text{ g/дневно}$). Това се отнася и до прилагането на *amiodarone* или *verapamil* заедно с по-високите дози на INEGY (виж раздели 4.2 и 4.5). Наблюдава се леко повишение на риска при използването на *diltiazem* заедно с INEGY 10 mg/80 mg.

От посоченото следва, че е противопоказано приложението на INEGY заедно с инхибитори на CYP3A4 каквито са *itraconazole, ketoconazole*, HIV протеазните инхибитори, *erythromycin, clarithromycin, telithromycin* и *nefazodone* (виж раздели 4.3 и 4.5). Приложението на INEGY трябва да се отложи за времето на терапевтичния курс с *itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin* или *telithromycin*, ако се окаже, че той не може да се отложи. Нещо повече, внимание е необходимо също така, когато INEGY се комбинира с някои по-слаби инхибитори на CYP3A4: *ciclosporin, verapamil, diltiazem* (виж раздели 4.2 и 4.5). Трябва да се избягва приема на сок от грейпфрут едновременно с INEGY.

Дозата на INEGY не трябва да надхвърля 10/10 mg дневно при пациентите, които получават като съпровождаща терапия *ciclosporin, danazol* или *niacin* в липидопонижаваща доза ($\geq 1 \text{ g/day}$). Трябва да се избягва комбинирането на INEGY с фибрати. Ползата от комбинирането на INEGY 10 mg/10 mg дневно с *ciclosporin, danazol* или *niacin* трябва внимателно да се оцени с оглед на потенциалните рискове от тези комбинации. (виж раздели 4.2 и 4.5.)

Едновременното прилагане на INEGY в дози по-големи от 10/20 mg дневно с *amiodarone* или *verapamil* трябва да се избягват освен в случаите, когато се предполага, че клиничната полза ще надвиши повишеният риск от миопатия (виж раздели 4.2 и 4.5).

Чернодробни ензими

При контролирани проучвания за комбинирана терапия при пациенти, които са получавали *ezetimibe* със *simvastatin*, е било наблюдавано последващо повишаване на стойностите на трансаминазите ($\geq 3 \times \text{ГГН}$) (виж раздел 4.8).

Препоръчва се да се извършат чернодробните функционални тестове преди лечението с INEGY, а след това, когато се налага от клиничния ход. При пациентите с титриране на дозата до 10/80-mg, е необходимо да се извършат допълнителни тестове преди титрирането, 3 месеца след титрирането до 10/80-mg и след това периодически (напр. на



6 месеца) през първата година на лечение. Специално внимание трябва да се обръща на пациентите с повишени трансаминази. При тях тестовете следва незабавно да се повторят и след това да се провеждат по-често. В случай, че стойностите на трансаминазите прогресивно нарастват, особено, ако достигнат стойности до 3 X ГГН и останат на тези нива, лечението с лекарствен продукта следва да бъде прекратено.

INEGY трябва да се използва с внимание при пациентите, които злоупотребяват с алкохол.

Чернодробна недостатъчност

Доколкото не са известни ефектите от продължителна експозиция към ezetimibe при пациенти с умерена или тежка по степен чернодробна недостатъчност, лечението с INEGY при такива пациенти не се препоръчва (виж раздел 5.2).

Фибрати

Безопасността и ефикасността от комбинирането на ezetimibe с фибрати не са потвърдени; по тази причина не се препоръчва едновременното приложение на INEGY и фибрати (виж раздел 4.5).

Ciclosporin Необходимо е внимателно да се подхожда, когато се започва лечение с INEGY, когато се провежда лечение с ciclosporin. Концентрацията на ciclosporin трябва да се контролира при пациенти приемащи едновременно INEGY и ciclosporin. (виж раздел 4.5).

Warfarin

Ако INEGY се прибави към warfarin или друг кумаринов антикоагулант, интернационалното нормализирано отношение (INR) трябва да бъде контролирано по подходящ начин (виж раздел 4.5)

Помощни вещества

Пациентите с редките наследствени проблеми "галактозна непоносимост" Lapp лактазен дефицит или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да се лекуват с този лекарствен продукт.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия с липидопонижаващи лекарства, които може да предизвикат миопатия, когато се прилагат самостоятелно

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, е повишен при съвместното приложение на simvastatin с фибрати и niacin (никотинова киселина) (≥ 1 g/дневно). Освен това има фармакокинетично взаимодействие на simvastatin с gemfibrozil, което предизвиква повишаване на плазмената концентрация на simvastatin (виж по надолу *Фармакокинетични взаимодействия*).

Фибратите може да увеличат екскрецията на холестерола в жлъчния сок, което причинява холелитиаза. При предклинични проучвания с кучета е установено, че ezetimibe увеличава холестерола в мехурната жлъчка (виж раздел 5.3). Независимо, че директното пренасяне на тези предклинични данни в хуманната медицина и ефектът не е известен, едновременното приложение на INEGY с фибрати не се препоръчва поне докато тази схема на лечение не бъде проучена при пациенти (виж раздел 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху INEGY

Ezetimibe



Антиацитиди: Едновременното приложение на антиацитиди намалява скоростта на абсорбция на ezetimibe, но няма ефект върху бионаличността на ezetimibe. Намалената скорост на абсорбиране не се счита за ефект с клинична значимост.

Cholestyramine: едновременното приложение на cholestyramine намалява средната площ под кривата (ППК [AUC]) на общия ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe глюкоронид) до приблизително 55%. Процесът на наръстване на снижението на LDL-C в резултат на добавянето на INEGY към холестирамина може да бъде намалено поради това взаимодействие (виж раздел 4.2).

Ciclosporin: При проучване с 8 пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс от >50 ml/min при стабилна доза на ciclosporin, една доза от 10-mg ezetimibe доведе до 3.4-кратно (обхват от 2.3- до 7.9-кратно) увеличение на средната ППК за общия ezetimibe в сравнение с групата на здравите контроли, получавали само ezetimibe, от друго проучване (n=17). В друго проучване, при пациент с бъбречна трансплантация и тежка степен на бъбречна недостатъчност, който беше на лечение с ciclosporin и множество други лекарствени продукти, беше демонстрирана 12-кратно по-дълга експозиция към общия ezetimibe в сравнение с паралелно проследяваните контроли, получавали само ezetimibe. В едно двупериодично кръстосано изпитване при 12 здрави доброволци, приложението на 20 mg дневно ezetimibe в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg ciclosporin на седмия ден, е довело до незначително 15% увеличение на AUC за ciclosporin (граница от 10% намаляване до 51% увеличаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg ciclosporin приложен самостоятелно. Контролирано изпитване върху ефекта от едновременното приложение на ezetimibe и ciclosporin при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с ciclosporin не е било провеждано. Трябва да се обърне внимание, когато се започва INEGY при условие на лечение с ciclosporin. Концентрацията на ciclosporin трябва да бъде контролирана при пациенти приемащи INEGY и ciclosporin (виж раздел 4.4)

Фибрати: Приложението на фенофибрат или гемфиброзил едновременно с ezetimibe увеличава общата концентрация на ezetimibe съответно приблизително 1.5-и 1.7 пъти. Въпреки че тези увеличения на концентрацията не се смятат за клинично значими, приложението на INEGY заедно с фибрати не се препоръчва поне докато не бъде проучена употребата на тази комбинация при пациенти (виж раздел 4.4).

Simvastatin

Simvastatin е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 увеличават риска от развитие на миопатия и рабдомиолиза чрез увеличаване на концентрацията на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност в плазмата по време на лечението със simvastatin. Такива инхибитори са itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазните инхибитори и nefazodone. Едновременното прилагане на itraconazole води до над 10-кратно увеличение на експозицията към "симвастатинова" киселина (активният метаболит – киселинен бета-хидроксид). Telithromycin предизвиква 11кратно увеличение на експозицията към "симвастатинова" киселина.

Затова комбинирането с itraconazole, ketoconazole, HIV-протеазни инхибитори, erythromycin, clarithromycin, telithromycin и nefazodone е противопоказано. В случаите, когато лечението с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или telithromycin не може да се избегне, приложението на INEGY трябва да се прекрати по време на терапевтичния курс. Трябва да се подхожда внимателно и при комбинирането на INEGY с други, по-слаби инхибитори на CYP3A4 : ciclosporin, verapamil, diltiazem (виж раздели 4.2 и 4.4).

Ciclosporin: Рискът от миопатия/рабдомиолиза се повишава при едновременното приложение на ciclosporine, особено, когато се използват по-високи дози INEGY (виж раздели 4.2 и 4.4). По тази причина дозата на INEGY не трябва да надхвърля 10/10 mg дневно при пациенти, които получават едновременно и ciclosporine. Въпреки че механизмът не е напълно ясен е известно, че, ciclosporin увеличава ППК на



“симвастатинова” киселина. Това вероятно частично се дължи на инхибирането на CYP3A4.

Danazol

Рискът от миопатия и рабдомиолиза се увеличава при едновременното приложение на danazol с високи дози INEGY (виж раздел 4.2 и 4.4)

Gemfibrozil: Gemfibrozil увеличава 1,9 пъти ППК на “симвастатиновата” киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на пътя на глюкорониране.

Amiodarone и verapamil: Рискът от миопатия и рабдомиолиза е увеличен при съпътстваща терапия с amiodarone или verapamil и по-високи дози на simvastatin (виж раздел 4.4). В провеждащо се в момента клинично проучване, миопатия е наблюдавана при 6% от пациентите, които са получавали simvastatin 80 mg и amiodarone.

Анализ на провежданите до момента проучвания установява приблизително 1% честота на миопатия, когато се провежда лечение със simvastatin 40 mg или 80 mg и verapamil. В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на simvastatin с verapamil е предизвикало 2.3кратно увеличение на експозицията към “симвастатинова” киселина, което вероятно се дължи частично на инхибирането на CYP3A4. По тази причина дозата на INEGY не трябва да надвишава 10/20 mg дневно при пациенти, които получават съпътстваща терапия с amiodarone или verapamil, освен ако се предполага, че благоприятните клинични резултати биха надхвърлили риска от миопатия и рабдомиолиза.

Diltiazem: Анализ на съществуващите клинични проучвания показва 1 % честота на миопатия при пациенти, които получават simvastatin 80 mg и diltiazem. Рискът от миопатия при пациентите на лечение със simvastatin 40 mg не е бил повишен от съпътстващото лечение с diltiazem (виж раздел 4.4). В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на diltiazem със simvastatin е довело до 2.7-кратно повишение на експозицията към “симвастатинова” киселина. Това вероятно се дължи на инхибирането на CYP3A4. Затова дозата на INEGY не трябва да надхвърли 10/40 mg дневно при пациентите, които получават съпътстваща терапия с diltiazem, освен случаите, когато предполагаемата клинична полза е вероятно да превишава увеличавения риск за развитие на миопатия и рабдомиолиза.

Сок от грейпфрут: Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4. Едновременният прием на големи количества (над 1 литър дневно) на сок от грейпфрут и simvastatin води до 7-кратно повишение на експозицията към “симвастатинова” киселина. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут сутринта и приемът на simvastatin вечерта също са предизвикали 1.9-кратно увеличение. Трябва да се избягва прием на сок от грейпфрут по време на лечение с INEGY.

Ефекти на INEGY върху фармакокинетиката на други лекарствени средства

Ezetimibe

В предклинични проучвания е било установено, че ezetimibe не инхибира ензимите цитохром P450, които метаболизират лекарствени продукти. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между ezetimibe и лекарствени продукти, за които се знае, че се метаболизират цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазата.

Warfarin: В едно изпитване при дванадесет здрави възрастни мъже, едновременното приложение на ezetimibe (10mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху биодостъпността на warfarin и протромбиновото време. След пускане на пазара обаче са докладвани случаи на повишено интернационално нормализирано отношение (INR) при пациенти, при които ezetimibe е добавен към warfarin. Ако INEGY се прибави към warfarin или друг кумаринов антикоагулант, INR трябва да бъде контролирано по подходящ начин (виж раздел 4.4)

Simvastatin



Simvastatin няма инхибиращо въздействие върху cytochrome P450 3A4. Затова не се очаква simvastatin да повлияе върху плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират посредством cytochrome P450 3A4.

Орални антикоагуланти: В две клинични изпитвания, едното при здрави доброволци и другото при пациенти с хиперхолестеролемия, приложението на simvastatin 20-40 mg/дневно е потенцирало в умерена степен ефекта на кумариновите антикоагуланти: протромбиновото време оценено посредством интернационалното нормализирано отношение (INR), е нарастнало спрямо изходното от 1.7 до 1.8 и от 2.6 до 3.4 съответно в групата на доброволците и групата на пациентите. В много редки случаи са били докладвани повишени стойности на INR. При пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определя преди да се започне приемането на INEGY и достатъчно често след това в началото на лечението, за да е сигурно, че няма сигнификантни промени в протромбиновото време. След стабилизиране на протромбиновото време, интервалите за проследяване на протромбиновото време могат да бъдат обичайните които се препоръчват при пациенти на лечение с кумаринови антикоагуланти. Същата процедура се повтаря в случай, че дозата на INEGY се промени или лечението бъде прекратено. Лечението със simvastatin не се асоциира с кървене или промени в протромбиновото време при пациентите, които не взимат антикоагуланти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременост:

Атеросклерозата е хронично протичащ процес. Временното прекъсване на липидопонижаващата терапия по време на бременността би имало незначително въздействие върху дългосрочния риск, асоцииран с наличието на първична хиперхолестеролемия.

INEGY

INEGY е противопоказан за приложение по време на бременност. Няма клинични данни относно употребата на INEGY по време на бременност. Проучванията при животни с комбинирана терапия са показали токсично въздействие върху репродуктивната функция. (виж раздел 5.3.)

Simvastatin

Безопасността на simvastatin при бременни жени не е доказана. Няма контролирани клинични проучвания със simvastatin при бременни жени. Редки са оповестените случаи на вродени аномалии след като зародишът е бил изложен на интраутеринна експозиция към HMG-CoA редуктазни инхибитори. Въпреки това в анализ на приблизително 200 проспективно проследени бременни жени с експозиция по време на първия триместър към simvastatin или друг близък до инхибиторите на HMG-CoA редуктазата лекарствен продукт, е било установено, че честотата на вродените аномалии е сравнима с тази сред общата популация. Този брой на наблюдавани бременни жени е би достатъчен, за да се получат статистически значими данни за изключване на ≥ 2.5 -кратно увеличение на честотата вродените аномалии спрямо базисната за общата популация.

Независимо, че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии сред новородените от майки, които се лекуват със simvastatin или друг лекарствен продукт близък до инхибиторите на HMG-CoA редуктазата се различава от наблюдаваната в общата популация, е установено, че лечението на майките със simvastatin може да намали нивото на мевалонат във фетуса, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Затова INEGY не трябва да се използва при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или със съмнение за актуална бременност. Лечението с INEGY трябва да се прекрати по време на бременността или поне докато се установи, че жената не е бременна. (виж раздел 4.3.)

Ezetimibe



Не съществуват клинични данни относно употребата на ezetimibe по време на бременност.

Кърмене:

INEGY е противопоказан за приложение по време на кърмене. Проучвания с плъхове са показали, че ezetimibe се излъчва в кърмата. Не е известно дали активните компоненти на INEGY преминават в кърмата при хора. (виж раздел 4.3.)

4.7 Ефекти върху способностите за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за установяване на ефектите върху способностите за шофиране и работа с машини. Независимо от това в случай, че трябва да се шофира или да се работи с машини е необходимо да се има предвид, че сред нежеланите лекарствени реакции е съобщавано и за замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приложението на INEGY (или едновременно приложение на еквивалентни на INEGY дози ezetimibe и simvastatin) е било оценявано за установяване на безопасността при над 3800 пациенти в клинични изпитвания.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е градирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10,000$) включително изолирани съобщения.

INEGY

Проблеми с нервната система:

Чести: главоболие

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: флатуленция

Скелетна мускулатура, съединителна тъкан и кости:

Чести: миалгия

Лабораторни резултати

При проучвания за паралелно приложение, честотата на повишението серумните трансаминази с клинична значимост (ALT и/или AST ≥ 3 X ГГН, съотнетно) е наблюдавано при 1.7% от пациентите лекувани с INEGY. Тези повишения на ензимните нива са били най-общо безсимптомни, не са били асоциирани холестаза и обратими с връщане към базисните стойности след прекратяване на лечението както и при продължаване на лечението. (виж раздел 4.4.)

Клинично значими повишения на СК (≥ 10 X ГГН) са наблюдавани при 0.2% от пациентите провеждали лечение с INEGY.

Опит след пускане на пазара:

Нежеланите лекарствени реакции докладвани за INEGY са в съответствие с преди това докладваните за ezetimibe и/или simvastatin.

Допълнителна информация за отделните компоненти: освен нежеланите лекарствени реакции изброени по-горе за комбинирания продукт, други нежелани реакции наблюдавани преди това при клинични проучвания или постмаркетингови наблюдения с употребата на една от съставките на лекарствения продукт, могат да се проявят като потенциални нежелани лекарствени реакции на препарата INEGY.



Ezetimibe

Нарушения на кръвоотворната и лимфна система:

Много рядко: тромбоцитопения

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: коремна болка Редки: гадене

Много редки: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: хепатит

Много редки: холелитиаза, холецистит

Проблеми с кожата и подкожните тъкани:

Редки: реакции на свръх чувствителност, включително обриви и много рядко ангиоедем

Проблеми със скелетната мускулатура и съединителната тъкан:

Много редки: миопатия/рабдомиолиза (виж раздел 4.4)

Общи симптоми и начин на прилагане:

Чести: умора

Лабораторни стойности:

Редки: повишени трансаминази; повишена СК

В клинични изпитвания, $CPK > 10 \times$ горната граница на нормата (ULN) е била докладвана при 4 от 1674 (0.2%) пациенти получавали само ezetimibe, 1 от 786 (0.1%) пациенти получавали плацебо, 1 от 917 (0.1%) пациенти получавали едновременно ezetimibe и статин, и 4 от 929 (0.4%) получавали само статин. Нямаало е и нарастване на случаите с миопатия и рабдомиолиза, свързани с прилагането на ezetimibe, в сравнение със съответната контролна група (само плацебо или статин) (виж раздел 4.4)

Simvastatin:

Смущения на кръвната и лимфната системи:

Редки: анемия

Смущения на нервната система:

Редки: замаяност, парестезия, периферна невропатия

Гастроинтестинални смущения:

Редки: констипация, коремна болка, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Хепато-билиарни смущения:

Редки: хепатит/жълтеница

Проблеми с кожата и подкожните тъкани:

Редки: обрив, сърбеж, алопеция

Проблеми със скелетната мускулатура и съединителната тъкан:

Редки: миопатия, рабдомиолиза (виж раздел 4.4), мускулни крампи

Общи нарушения и такива свързани с мястото на прилагане:

Редки: астения

Рядко е бил наблюдаван синдром на свръхчувствителност, който включва следните характеристики: ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, увеличение на СУЕ, артрит и артралгия, уртикария, реакция на фоточувствителност, пирексия, флаш, диспнея и неразположение.

Лабораторни стойности



Редки: повишаване на ГТП (гама-глутамил-транспептидаза), висока алкална фосфатаза.

4.9 Предозиране

INEGY

Симптоматични и поддържащи действия се провеждат в случаите на предозиране. Едновременното приложение на ezetimibe (1000 mg/kg) и simvastatin (1000 mg/kg) се понасяше добре в проучвания при мишки и плъхове за остра токсичност при перорално приложение. При тези животни не са наблюдавани клинични симптоми на токсичност. Установената перорална LD₅₀ за ezetimibe и simvastatin за двата вида е съответно ≥ 1000 mg/kg/ и ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimibe

В клинични проучвания, приложението на ezetimibe в доза 50 mg/дневно на 15 здрави доброволци за време до 14 дни или в доза 40 mg/дневно на 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия за време до 56 дни е било добре понасяно. Съобщени са малко на брой случаи на предозиране. Повечето от тях не са били асоциирани със странични действия. Съобщените странични действия не са били сериозни. при животни не е наблюдавана токсичност след еднократна перорална доза от 5000 mg/kg ezetimibe при плъхове и мишки и 3000 mg/kg при кучета.

Simvastatin

Съобщени са малко случаи на предозиране. Максималната приета доза е била 3.6 g. Всички пациенти са се възстановили без последствия..

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други продукти понижаващи холестерола и триглицеридите, АТС код: C10AX

INEGY (ezetimibe/simvastatin) продукт предназначен за понижаване на липидите, който селективно инхибира интестиналната абсорбция холестерол и близките до него растителни стероли като по този начин инхибира ендогенния синтез на холестерол.

Механизъм на действие:

INEGY

Холестеролът в плазмата се получава от абсорбирания през червата и от ендогенно синтезирания. INEGY съдържа ezetimibe и simvastatin, две съставки, които понижават нивото на липидите посредством комплементарни механизми на действие. INEGY намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипопротеин В (Apo В), триглицеридите (TG) и холестерола в липопротеините с ниска плътност (non-HDL-С); повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-С) чрез двоен механизъм на действие - инхибиране на абсорбцията на холестерола и неговия синтез.

Ezetimibe

Ezetimibe инхибира интестиналната абсорбция на холестерол. Ezetimibe е активен при перорално приложение и притежава механизъм на действие, който се различава от този на останалите вещества от групата на съединенията, понижаващи холестерола (напр. статини, секвестрантите на жлъчните киселини [смоли], фибратите и растителните станоли).

Ezetimibe се позиционира на границата на власинките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол. Това води до намаление на количеството холестерол, което се насочва от червата към черния дроб. Статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб. Заедно посредством тези два отделни механизма на действие се постига допълнително намаление на холестерола. Механизмът на действие на молекулярно ниво не е напълно изяснен и познат. При 2-седмично клинично проучване



с 18 пациенти с хиперхолестеролемия, ezetimibe инхибира интестиналната абсорбция на холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

Проведена е серия от предклинични проучвания за установяване на селективността на ezetimibe при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Ezetimibe инхибира абсорбцията [^{14}C]-холестерол без да влияе върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинил естрадиола или мастно разтворимите витамини А и D.

Simvastatin

След перорален прием, simvastatin, който е неактивен lactone, се хидролизира в черния дроб. Получава се съответния активен метаболит киселинен бета-хидроксикиселина. Той е мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата (3 хидрокси - 3 метилглутарил CoA редуктаза). Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, ранна и скорост лимитираща стъпка в биосинтезата на холестерол.

Установено е, че simvastatin намалява както повишените така и нормалните концентрации на LDL-C. LDL се образуват от липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизират предимно посредством високо чувствителните LDL рецептори. Механизмът, по който simvastatin понижава LDL би могъл да включва както понижението на концентрацията на VLDL-холестерола (VLDL-C), така и индукция на LDL рецепторите. По този начин се постига намаляване на продукцията и повишаване на катаболизма на LDL-C. Аполипопротеин В също се понижава значимо при лечение със simvastatin. Освен това simvastatin повишава в умерена степен HDL-C и понижава плазмената концентрация на TG. В резултат на това се понижават съотношенията общ-С/ HDL-C LDL-C/HDL-C.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

При контролирани клинични проучвания, INEGY значимо понижава общ-С, LDL-C, Apo B, TG, поп-HDL-C и увеличава HDL-C при пациентите с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия

В двойно сляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване, 240 пациенти с хиперхолестеролемия, които вече са приемали simvastatin като монотерапия и не са достигнали посочения от Националната програма за обучение относно холестерола (National Cholesterol Education Program/NCEP) таргет за LDL-C (2.6 to 4.1 mmol/l [100 to 160 mg/dl]), на базата на изходните стойности са били рандомизирани към прием или на ezetimibe 10 mg или плацебо като добавка към основната терапевтична схема със simvastatin. Сред лекуваните със simvastatin пациенти, които не са били достигнали таргета за LDL-C в началото (~80%), значително повече пациенти, рандомизирани да получават ezetimibe заедно със simvastatin, достигат таргетните стойности за LDL-C като крайно събитие в проучването в сравнение с тези, които са били на комбинацията плацебо със simvastatin, 76% и съответно 21.5%. Сnižенията на LDL-C в групите на ezetimibe или плацебо заедно със simvastatin, също са се различавали сигнификантно (27% и 3% съответно). Освен това комбинирането на ezetimibe и simvastatin е довело до сигнификантно намаление на общ-С, Apo B и TG в сравнение с комбинацията плацебо-simvastatin.

В мултицентрово, двойно сляпо, 24-седмично проучване, 214 пациенти с втори тип захарен диабет, лекувани с тиазолидиндиони (розглитазон или пиоглитазон) в продължение минимум на 3 месеца и със simvastatin 20 mg в продължение минимум на 6 седмици при средни стойности на LDL-C от 2.4 mmol/L (93 mg/dl), са били рандомизирани към лечение със simvastatin 40 mg или комбинация от активните съставки INEGY-10 mg/20 mg. INEGY 10 mg/20 mg е бил значимо по-ефективен в сравнение с удвоената доза на simvastatin до 40 mg за по-нататъшното снижение на LDL-C (-21% и 0%, съответно), общ-С (-14% и -1%, съответно), Apo B (-14% и -2%, съответно) и поп-HDL-C (-20% и -2%, съответно). Това са стойностите след постигнатото снижение с 20 mg simvastatin 20 mg. Резултатите за HDL-C и TG в двете групи не са се различавали сигнификантно. Видът на използваните тиазолидиндиони не е повлиял върху крайните резултати.



Ефикасността на двете дози INEGY (10/10 и 10/80 mg/дневно) е установена в мултицентрово, двойно сляпо, плацебо-контролирано 12-седмично проучване, в което са били използвани всички възможни дози на INEGY и всички съответстващи дози на simvastatin. Сравнението между пациентите с всички дози на INEGY спрямо лекуваните с всички дози на simvastatin, е установило, че INEGY сигнификантно в по-голяма степен е намалило общ-С, LDL-С и TG (виж табл. 1) както и Apo B (-42% и -29%, съответно), non-HDL-С (-49% и -34%, съответно) и С-реактивен протеин (-33% и -9%, съответно). Ефектите на INEGY по отношение на HDL-С са били подобни на ефектите на simvastatin. Допълнителният анализ е установил, че INEGY в сравнение с плацебо сигнификантно е повишил HDL-С.

Таблица 1
Отговор към препарата INEGY при пациенти с първична хиперхолестеролемия
(Средна^a % промяна спрямо нелекувани/изходни^b)

Лечение (дневна доза)	N	Общ-С	LDL-С	HDL-С	TG ^a
Общи данни (всички дозы на INEGY) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Общи данни (всички дозы simvastatin) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Плацебо	93	+2	+3	+2	-2
INEGY дози					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatin – дози					
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 За триглицеридите, средна (%) промяна спрямо изходна стойност

^b Изходни стойности – без лекарствен продукт за понижаване на липидите

^c INEGY /дозы общо (10/10-10/80) сигнификантно понижава общ-С, LDL-С, и TG в сравнение със simvastatin и сигнификантно повишава HDL-С в сравнение с плацебо.

В клинично проучване с подобен дизайн са били постигнати подобни резултати за всички липидни параметри. В обобщен анализ на тези две проучвания е било установено, че отговорът към INEGY е бил еднакъв независимо от стойностите на TG – съответно под или над 200 mg/dl.

INEGY съдържа simvastatin. В две големи плацебо контролирани клинични проучвания, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (simvastatin 20-40 mg; N=4,444 пациенти) и HPS (Heart Protection Study) (simvastatin x40 mg; N=20,536 пациенти) са оценени ефектите на лечението със simvastatin при пациенти с висок риск за коронарни инциденти поради наличие на ИБС, диабет, периферно съдово заболяване, анамнеза за инфаркт или МСБ. Установено е, че simvastatin снижава: рискът от обща смъртност посредством намаляване на смъртността от сърдечно-съдови заболявания, рискът от нефатални инфаркти на миокарда и инфаркт; необходимостта от процедури за реваскуларизация на коронарните или други съдове.

Не са провеждани проучвания за установяване на ефикасността на INEGY в превенцията на усложненията от атеросклерозата.



Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

При пациенти с клинични и/или генотипни данни за ХоФХ е проведено двойно слъпо, рандомизирано, 12-седмично проучване. Анализирани са данните за подгрупа от пациенти (n=14) получаващи simvastatin 40 mg в началото на проучването. Увеличаването на дозата на simvastatin от 40 до 80 mg (n=5) е довело до понижаване на LDL-C с 13% спрямо изходните при доза на simvastatin 40 mg. Едновременно прилагане на ezetimibe и simvastatin в еквивалентни на INEGY дози (10 mg/40 mg и 10 mg/80 mg общо, n=9) е довело до намаление на LDL-C с 23% спрямо изходните стойности при терапия със simvastatin 40 mg. В случая на използване на ezetimibe и simvastatin в еквивалентни на INEGY дози (10 mg/80 mg, n=5) е било постигнато намаление на LDL-C с 29% спрямо изходните при лечение със simvastatin 40 mg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия при съвместното приложение на ezetimibe заедно със simvastatin.

Абсорбция:**INEGY**

INEGY е биоеквивалентен на приложените едновременно ezetimibe и simvastatin.

Ezetimibe

След пероралното приложение на ezetimibe, той се абсорбира бързо и се конюгира в голяма степен като се образува фармакологично активният фенолов глюкоронид (ezetimibe-глюкоронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа за ezetimibe-глюкоронида и за 4 до 12 часа за ezetimibe. Абсолютната бионаличност на ezetimibe не може да бъде определена, тъй като съединението е неразтворимо във водна среда годна за изготвяне на инжекционни разтвори.

Приложението едновременно с храна (с високо съдържание на мазнини или обезмаслени) не е повлияло на бионаличността на перорално приложения ezetimibe като таблетки от 10-mg.

Simvastatin

Наличността на активният метаболит киселинен бета-хидроксид в системното кръвообращение след перорално дозиране на simvastatin беше под 5% от дозата, което съответства на екстензивната чернодробна "first-pass" екстракция. Основните метаболити на simvastatin в плазмата при хора са киселинният бета-хидроксид и четири други активни метаболити.

Плазмените профили на активните и на всички инхибитори, когато simvastatin е бил прилаган непосредствено преди тестово хранене, не са били повлияни в сравнение с профилите при прием на гладно.

Разпределение:**Ezetimibe**

Ezetimibe и ezetimibe-глюкоронид се свързват съответно в 99.7% и в 88 до 92% с човешките плазмени протеини.

Simvastatin

Simvastatin както и киселинният бета-хидроксид се свързват с човешките плазмени протеини (95%).

Фармакокинетиката на единичната и множествените дози на simvastatin показват, че не настъпва акумулиране на препарата след неколкратно дозиране. Във всички посочени по-горе фармакокинетични проучвания, максималната плазмена концентрация на инхибиторите е била постигната в интервала от 1.3 до 2.4 часа след приема.

Биотрансформация:**Ezetimibe**

Ezetimibe се метаболизира първично в тънките черва и черния дроб чрез конюгиране/глюкорониране (реакция фаза II) с последваща билиарна екскреция. Оксидативният метаболизъм (реакция фаза I) е минимален и е описан при всички наблюдавани видове. Ezetimibe и ezetimibe-глюкоронид са основните производни на лекарствен продукта, които се установяват в плазмата. Те представляват съответно от 10 до 20% и от 80 до 90% от общото количество на лекарствен продукта в плазмата. Ezetimibe и ezetimibe/глюкоронид бавно се елиминират от плазмата като е доказано, че участват в голяма степен в т.нар. ентерохепатално рециклиране. Времето на полуживот на ezetimibe и ezetimibe/glucuronide е приблизително 22 часа.

Simvastatin

Simvastatin е неактивен лактон, който лесно се хидролизира *in vivo* до съответния киселинен бета-хидроксид, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата протича главно в черния дроб; скоростта на хидролизиране в плазмата е много ниска.

При човека simvastatin се абсорбира добре и подлежи на екстензивна екстракция в черния дроб при първо преминаване. Екстракцията в черния дроб е зависима от чернодробния кръвен ток. Черния дроб представлява първата зона на действие на препарата като след това започва екскреция на еквивалентните на лекарствен продукта вещества в жлъчния сок. Следователно концентрацията на активно лекарство в системното кръвообращение е ниска.

Времето на полуживот на препарата е средно 1,9 часа след интравенозна апликация на метаболита на β -hydroxyacid.

Елиминирание:

Ezetimibe

След перорален прием на ^{14}C -ezetimibe (20 mg) от пациентите, общият ezetimibe е приблизително асоцииран с до 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от радиоактивността на приложената доза се установяват съответно в изпражненията и урината за 10 дневен период на събиране. След 48 часа не се установява доловима остатъчна радиоактивност в плазмата.

Simvastatin

След приема на радиоактивен simvastatin през устата от пациенти, 13% от радиоактивността се установява в урината и 60% съответно в изпражненията в рамките на 96 часа. Установеното в изпражненията количество представлява еквивалента на абсорбираното и излъчено в жлъчния сок лекарство, както и неабсорбираните количества. След венозно инжектиране на киселинния бетахидроксид (активен метаболит), средно само 0.3% от приложената доза се екскретира в урината като инхибитор.

Специални групи пациенти:

Педиатрични пациенти (деца и подрастващи)

Не се установяват различия по отношение абсорбцията и метаболизма на ezetimibe при деца, подрастващи (10 до 18 години) и възрастни. Като се отчитат количествата на общия ezetimibe, не се установяват фармакокинетични различия между подрастващи и възрастни. Няма данни за фармакокинетиката при деца (< 10 годишна възраст). Клиничният опит при деца и подрастващи (възраст от 9 до 17 години) е ограничен до случаите на ХоФХ или ситостеролемия. (виж раздел 4.2.)

Пациенти в напреднала възраст (обект на гериатрията):

Плазмените концентрации на общия ezetimibe са около 2 пъти по-високи при възрастни пациенти (≥ 65 години) в сравнение с по-младите (от 18 до 45 години). Намалението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между възрастните и по-младите пациенти, които се лекуват с ezetimibe. (виж раздел 4.2.)

Чернодробна недостатъчност

След еднократна доза от 10-mg ezetimibe, средната ГПК д-за общия ezetimibe нараства приблизително 1.7 пъти при пациентите с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh индекс от 5 или 6) в сравнение със здравите лица. При 14-дневно проучване с



многократно дозиране на препарата (10 mg дневно), пациентите с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh индекс от 7 до 9) имат увеличение на средната ППК за общия ezetimibe приблизително 4 пъти през първия ден и четиринадесетия ден в сравнение със здравите лица. Не се налага титриране на дозата за пациентите с лека по степен чернодробна недостатъчност. Поради липсата на данни относно ефектите на увеличената експозиция към ezetimibe при пациентите с умерена или тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh индекс > 9), препаратът не се препоръчва за приложение при такива пациенти (виж раздели 4.2 и 4.4).

Бъбречна недостатъчност

Ezetimibe

След еднократна доза ezetimibe от 10 mg при пациенти с тежка по степен бъбречна недостатъчност (n=8; среден CrCl $\leq$ 30 ml/min), средната ППК за общия ezetimibe се е увеличила приблизително 1.5 пъти в сравнение със здравите лица (n=9). (виж раздел 4.2.)

Един пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти включително ciclosporin) е имал 12 пъти по-висока експозиция към общ ezetimibe.

Simvastatin

При проучване след пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), плазмените концентрации на общите инхибитори след еднократна от съответен инхибитор на HMG-CoA редуктазата са били приблизително 2 пъти по-високи в сравнение с установените при здрави доброволци.

Пол:

Плазмените концентрации на общ ezetimibe са малко по-високи (приблизително < 20%) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-C и профилът на безопасност при мъже и жени са сравними, що се отнася до лечението с ezetimibe.

5.3 Предклинични данни за безопасност

INEGY

В проучванията с едновременно приложение на ezetimibe и simvastatin, наблюдаваните токсични ефекти са били основно тези типично наблюдавани при използването на статини. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени отколкото при самостоятелното прилагане само на статини. Това вероятно се дължи на фармакокинетични и/или фармакодинамични взаимодействия при едновременното прилагане на препаратите. В клиничните проучвания не са наблюдавани такива взаимодействия. Миопатия при плъхове е наблюдавана в случаите на експозиция към дози, няколко пъти по-високи от терапевтичните дози в хуманната медицина (приблизително 20 x ППК за simvastatin и 1800 пъти x ППК за активния метаболит). Няма доказателства, че съвместното приложение на simvastatin с ezetimibe повлиява миотоксичния потенциал на simvastatin.

При плъхове съвместното прилагане на ezetimibe и simvastatin не е имало тератогенно въздействие. При бременни зайци са били наблюдавани малък брой скелетни деформитети (сливане на прешлените в каудалната част на гръбначния стълб; намален брой на прешлените в каудалната част на гръбначния стълб).

В серия от проучвания с култури *in vivo* и *in vitro*, ezetimibe, даден самостоятелно или заедно със simvastatin, не е показал генотоксичен потенциал.

Ezetimibe

Проучвания при животни по отношение на хроничната токсичност ezetimibe не са установили таргетни органи за токсичните ефекти. При кучета третирани 4 седмици с ezetimibe ($\geq$ 0.03 mg/kg/дневно) концентрацията на холестерола в мехурната жлъчка е нарастнала от 2,5 до 3,5 пъти. Независимо от това, по време на едногодишно проучване с кучета третирани с дози до 300 mg/kg/дневно, не е установена повишена заболяемост от холелитиаза или други жлъчно-чернодробни проблеми. Не е известна



значимостта на тези данни за хуманната медицина. Не може да се каже, че съществува литогенен риск свързан с терапевтичното приложение на *ezetimibe*.

Тестовите за дългосрочна канцерогенност на *ezetimibe* са били отрицателни.

Ezetimibe не е повлиял фертилността на мъжките или женските плъхове; не е показал тератогенен ефект при плъхове или зайци; не е повлиял върху пренаталното и постнаталното развитие. *Ezetimibe* преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, когато се дава многократно в доза от 1000 mg/kg/дневно.

Simvastatin

Въз основа на конвенционалните проучвания при животни относно фармакодинамиката, токсичност при повторна доза, генотоксичност и канцерогенност не се установяват други рискове за пациента, освен тези, които се очакват на базата на фармакологичните механизми на действие. Даден в максимално поносими дози при плъхове и зайци, *simvastatin* не е предизвикал фетални малформации и не е повлиял фертилността, репродуктивните функции или неонателното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Butylated hydroxyanisole
Citric acid monohydrate
Croscarmellose sodium
Hypromellose
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Propyl gallate

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Блистери: съхранявайте в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

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

Блистери от непрозрачно полихлортрифлуоретилен/PVC прилепен към алуминий с винилово покритие в опаковки от 14 или 28 таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme IDEA, INC
Schaffhauserstrasse 136,



8152 Glattbrugg, Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

10mg/10mg – 20050180
10mg/20mg – 20050181
10mg/40mg – 20050182
10mg/80mg - 20050183

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)**

30 март 2005

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯТА НА ТЕКСТА

Септември 2005 г.

