ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 250-50182, 30.03.05
Одобрено: 6418 / 09.12.2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INEGY 10mg/40mg tablets
ИНЕЖИ 10 mg/40 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg езетимиб *(ezetimibe)* и 40 mg симвастатин *(simvastatin)*.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Бели до светло жълти, с форма на капсула таблетки с код "313" на едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия
INEGY е показан като допълнителна терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) 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 (вж. точка 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 могат 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 понижение 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 понижение на холестерола.

Дозата на INEGY трябва да бъде индивидуализирана, което се основава на познатата ефикасност на различните дозови режими с INEGY (вж. точка 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.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Препоръчваната 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 лекарствен 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 (вж. точки 4.4 и 4.5).

При пациенти на лечение с niacin в липидопонижаващи дози (≥ 1g/дневно) и едновременно приложение на INEGY, неговата доза не трябва да надвишава 10/20 mg/дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

При пациентите на лечение с ciclosporin или danazol и едновременно приложение на INEGY, неговата доза не трябва да надвишава 10/10 mg/дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Употреба при пациенти в напреднала възраст
Не се налага титриране на дозата при възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

Употреба при деца и подрастващи
Не се препоръчва прилагане на INEGY при деца, поради липса на данни по отношение на безопасност и ефикасност (вж. точка 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 (вж. точки 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 (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания
Свръхчувствителност към ezetimibe, simvastatin или към някои от помощните вещества.

Бременност и кърмене (вж. точка 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) (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при 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 (CK) 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.

Както и при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът за предизвикване на миопатия/рабдомиолиза е дозо-зависим за simvastatin. В базата данни от клинични проучвания, при които 41,050 пациенти са били лекувани със ZOCOR, като 24,747 (приблизително 60%) са били лекувани в продължение поне на 4 години, случаите на миопатия са били приблизително 0.02%, 0.08% и 0.53% съответно за 20, 40 и 80 mg дневна доза. При тези проучвания пациентите са били внимателно наблюдавани и някои взаимодействащи си лекарствени продукти са били изключени.

Определяне на креатин киназата
Креатин киназата (CK) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличието на други вероятни алтернативни причини за повишение на CK, тъй като в тези случаи интерпретацията на установените стойности е затруднена. Ако изходните стойности на CK 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 лекарствен продуктът INEGY) трябва да се започне с повишено внимание. Ако стойностите на СК са сигнификантно повишени в началото (>5 Х 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 Х 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 Х 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 (вж. също точка 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 (вж. точка 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 (≥1 g/дневно). Това се отнася и до прилагането на amiodarone или verapamil заедно с по-високите дози на INEGY (вж. точки 4.2 и 4.5). Наблюдава се леко повишение на риска при използването на diltiazem заедно с INEGY 10 mg/80 mg. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременната употреба на fucidic acid с INEGY® (вж. точка 4.5.).

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 (вж. точки 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 (вж. точки 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 или danazol. Ползата от комбинирането на INEGY 10 mg/10 mg дневно с ciclosporin или danazol трябва внимателно да се оцени с оглед на потенциалните рискове от тези комбинации (вж. точки 4.2 и 4.5.).

Едновременното прилагане на INEGY в дози по-големи от 10/20mg дневно с липидопонижаващи дози niacin (≥ 1g/дневно), трябва да се избягва освен в случаите, когато се предполага, че клиничната полза ще надвиши повишеният риск от миопатия (вж. точки 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 (вж. точки 4.2 и 4.5).

Не е проучвана безопасността и ефективността на ezetimibe, приложен с фибрати. Има повишен риск от миопатия, тогава когато simvastatin се прилага едновременно с фибрати (особено gemfibrozil). Поради това, едновременното приложение на INEGY и фибрати трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти приемащи едновременно fucidic acid и INEGY® трябва да бъдат стриктно мониторирани (вж. точка 4.5). Може да се наложи временно спиране на терапията с INEGY®

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 (≥3 X ГГН) (вж. точка 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 периодично (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 (вж. точка 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 (вж. точка 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 (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти
Ако INEGY се прибави към warfarin, друг кумаринов антикоагулант, или флуиндион интернационалното нормализирано отношение (INR) трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 (вж. 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 (вж. точка 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 (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

В таблицата по-долу са обобщени препоръките за предписване на взаимодействащи си агенти (по-нататъшни детайли са представени в текста; вж. още и точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Лекарствени взаимодействия свързани с повишен риск от миопатия/ рабдомиолиза

Взаимодействащи си агенти	**Препоръките за предписване**
Мощни CYP3A4 инхибитори: *Itraconazole* *Ketoconazole* *Erythromycin* *Clarithromycin* *Telithromycin* *HIV protease inhibitors* *Nefazodone*	**Противопоказани с INEGY**
Fibrates*	Не се препоръчва с INEGY
Ciclosporin Danazole	Да не се надхвърля 10 /10 mg INEGY дневно
Amiodarone Verapamil	Да не се надхвърля 10 /20 mg INEGY дневно
Niacin (≥ 1 g дневно)	

Diltiazem	Да не се надхвърля 10 /40 mg INEGY дневно
Fucidic acid	Пациентите трябва да се мониторират стриктно. Може да се наложи временно спиране на терапията с INEGY
Сок от грепфрут	Да се избягва сок от грепфрут при приема на INEGY

Ефекти на други лекарствени продукти върху INEGY

INEGY
Niacin: В клинично изпитване при 15 здрави доброволци, едновременното прилагане на INEGY (10/20mg дневно за 7 дни) с NIASPAN таблетки с продължително освобождаване (100mg за 2 дни и 2 000mg за 5 дни последвано от закуска бедна на мазнини) е причина за слабо повишаване на средната AUCs на niacin (22%) и никотинова киселина (19%). Едновременно в същото изпитване NIASPAN слабо повишава средната AUCs на ezetimibe (9%), общия ezetimibe (26%), simvastatin (20%) и simvastatin acid (35%). Тези повишения не се считат за клинично значими.

Не са провеждани клинични изпитвания за лекарствено взаимодействие с високи дози simvastatin.

Ezetimibe

Антиациди: Едновременното приложение на антиациди 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 нарастване на снижението на LDL-C в резултат на добавянето на INEGY към холестирамина може да бъде намалено поради това взаимодействие (вж. точка 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 (вж. точка 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 (вж. точка 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 11 кратно 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 (вж. точка 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 (вж. точки 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 ciclosporine е показал, че увеличава ППК на HMG-CoA редуктаза инхибитори. Увеличаването на ППК за "симвастатинова" киселина 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 (вж. точка 4.2 и 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil увеличава 1,9 пъти ППК на "симвастатиновата" киселина, което вероятно се дължи на инхибирането на пътя на глюкурониране.

Amiodarone u verapamil: Рискът от миопатия и рабдомиолиза е увеличен при съпътстваща терапия с amiodarone или verapamil и по-високи дози на simvastatin (вж. точка 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 2.3 кратно 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 съпровождаща 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 (вж. точка 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 увеличения риск за развитие на миопатия и рабдомиолиза.

Fucidic acid: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на fucidic acid и INEGY. Специфичните чернодробни метаболитни пътища на fucidic acid не са известни, въпреки това може да се очаква взаимодействие между fucidic acid и инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, които се метаболизират от CYP3A4.

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 индуцира ензимите цитохром P450, които метаболизират лекарствен продуктите. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между ezetimibe и лекарствен продуктите, за които се знае, че се метаболизират цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазата.

Антикоагуланти: В едно изпитване при дванадесет здрави възрастни мъже, едновременното приложение на ezetimibe (10mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху биоличността 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 или fluindione. Ако INEGY се прибави към warfarin, друг кумаринов антикоагулант, или fluindione, INR трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 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 антикоагурланти: протромбиновото време, оценено посредством интернационалното нормализирано отношение (INR), е нараснало 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 протормбиновото 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

Бременност:
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 (вж. точка 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 установен, 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 (вж. точка 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 (вж. точка 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 едновременното 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 (≥ 1/10), чести (≥ 1/100, < 1/10), не чести (≥ 1/1000, < 1/100), редки (≥ 1/10,000, < 1/1000), много редки (< 1/10,000) включително изолирани съобщения.

INEGY

Нарушения на нервната система:
Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения:
Чести: флатуленция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
Чести: миалгия

Лабораторни резултати
При проучвания за паралелно приложение, честотата на повишението серумните трансаминзи с клинична значимост (ALT и/или AST ≥3 X ГГН, съответно) 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 (вж. точка 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:
Следните нежелани реакции са наблюдавани при клинични изпитвания или постмаркетингови наблюдения с употребата на една от съставките на лекарствения продукт, на препарата INEGY.

Нарушения на кръвта и лимфната система:
тромбоцитопения, анемия

Нарушения на нервната система
замайване, парестезия, периферна невропатия

Стомашно-чревни нарушения:
Констипация, коремна болка, диспепсия, диария, гадене, повръщане, панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
пруритус, алопеция, реакции на свръх чувствителност, включително обриви, уртикария, анафилаксия, ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
артралгия, мускулни крампи, миопатия/рабдомиолиза (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:
астения, умора

Хепато-билиарни нарушения:
хепатит/жълтеница, чернодробна недостатъчност, холелитиазис, холецистит

Психични нарушения:
депресия

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:
повишени трансаминази; повишена СК, повишаване на ГГТП (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 LD_{50} 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 СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HGM-CoA редуктазата в комбинация с други липидо-модифициращи агенти, АТС код: C10BA02

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-C, аполипопротеин B (Apo B), триглицеридите (ТГ) и холестерола в липопротеините с ниска плътност (non-HDL-C); повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) 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). Прицелната точка на молекулно ниво на ezetimibe е преносителят на стероли Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли в тънките черва.

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 A 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 понижение 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 B 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-C/ HDL-C LDL-C/HDL-C.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

При контролирани клинични проучвания, INEGY значимо понижава общ-C, LDL-C, Apo B, TG, non-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%. Сниженията 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 non-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-C и TG (вж табл. 1) както и Apo B (-42% и -29%, съответно), non-HDL-C (-49% и -34%, съответно) и С-реактивен протеин (-33% и -9%, съответно). Ефектите на INEGY по отношение на HDL-C са били подобни на ефектите на simvastatin. Допълнителният анализ е установил, че INEGY в сравнение с плацебо сигнификантно е повишил HDL-C.

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-C	HDL-C	TG[a]
Общи данни (всички дози на INEGY)c	353	-38	-53	+8	-28
Общи данни (всички дози simvastatin)[c]	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe10 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 тригилицеридите, средна (%) промяна спрямо изходна стойност
[b] Изходни стойности – без лекарствен продукт за понижаване на липидите
[c] INEGY **/дози общо** (10/10-10/80) сигнификантно понижава общ-С, LDL-C, и TG в сравнение със simvastatin и сигнификантно повишава HDL-C 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 установен, 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 Surviaval Study) (simvastatin 20-40 mg; N=4,444 пациенти) и HPS (Hearth 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 инсулт 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 инсулт; 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 сляпо, 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. Едновременното 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 перорално 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 неколкократно дозиране. Във всички посочени по-горе фармакокинетични проучвания, максималната плазмена концентрация на инхибиторите е била постигана 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. енетерохепатално 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 ß-hydroxyacid.

Елиминиране:
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 (вж. точка 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 (вж. точка 4.2.).

Чернодробна недостатъчност
След еднократна доза от 10-mg ezetimibe, средната ППК доза 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 (вж. точки 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 ≤30 ml/min), средната ППК за общия ezetimibe се е увеличила приблизително 1.5 пъти в сравнение със здравите лица (n=9) (вж. точка 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 х ППК за simvastatin и 1800 пъти х ППК за активния метаболит). Няма доказателства, че съвместното приложение на simvastatin с ezetimibe повлиява миотоксичния потенциал на simvastatin.

При съвместното прилагане на ezetimibe и simvastatin при кучета са установени някои ефекти върху черния дроб с ниска степен на експозиция (< 1 AUC в хуманната медицина). Наблюдавано е повишение на чернодробните ензими (ALT, AST) без тъканна некроза. Хистопатологичните чернодробни находки (хиперплазия на жлъчните канали, акумулация на пигменти, инфилтрация с мононуклеарни клетки и малки хепатоцити) са наблюдавани при кучета, приемали едновременно ezetimibe и simvastatin. Тези промени не прогресират при продължителна употреба до 14 месеца. Нормализиране на чернодробните показатели се наблюдава след прекратяване на лечението. Тези открития са в съответствие с описаните при инхибиторите на HMG-CoA или са причинени от много ниските нива на холестерола, постигнати при третираните кучета.

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 (≥0.03 mg/kg/дневно) концентрацията на холестерола в мехурната жлъчка е нараснала 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 заболеваемост 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.

Тестовете 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 постналталното 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, генотксичност 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

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Лимонена киселина монохидрат
Бутилхидроксианизол
Пропилгалат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

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/40 mg

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
бул. Н. Вапцаров 55, ЕКСПО 2000,
ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София,
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050182

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

30 март 2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2009