

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INEGY[®] 10 mg/10 mg tablety
INEGY 10 mg/20 mg tablety
INEGY 10 mg/40 mg tablety
INEGY 10 mg/80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg ezetimibum a 10, 20, 40 nebo 80 mg simvastatinum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé tablety ve tvaru tobolek s kódy „311“, „312“, „313“ nebo „315“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterémie

Přípravek INEGY je indikován jako přídavná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné použití kombinovaného přípravku:

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

Přípravek INEGY obsahuje ezetimib a simvastatin. Ukázalo se, že simvastatin (20–40 mg) snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1). Studie, které by prokazovaly účinnost přípravku INEGY nebo ezetimibu v prevenci komplikací aterosklerózy, nebyly provedeny.

Homozygotní familiární hypercholesterémie (HoFH)

Přípravek INEGY je indikován jako přídavná terapie k dietě u pacientů s HoFH. Pacienti mohou dostávat i další přídavnou terapii (např. aferézu nízkodenzitního lipoproteinu [LDL]).

4.2 Dávkování a způsob podání

Hypercholesterémie

Pacient musí být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem INEGY musí v dietě pokračovat.

Přípravek se podává perorálně. Dávkovací rozmezí přípravku INEGY je od 10/10 mg/den až po 10/80 mg/den večer. Všechny velikosti dávky nemusí být k dispozici ve všech členských státech. Běžná dávka je 10/20 mg/den nebo 10/40 mg/den podaná jednorázově večer. 10/80mg dávka se

doporučuje pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací. Při zahajování léčby nebo úpravě dávky je třeba vzít v úvahu koncentraci cholesterolu nízkodenzitního lipoproteinu (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), riziko ischemické choroby srdeční a odpověď na aktuální léčbu snižující cholesterol.

Dávku přípravku INEGY je nutno individuálně upravit podle známé účinnosti různých sil dávek přípravku INEGY (viz bod 5.1, tabulka 1) a podle odpovědi na aktuální léčbu snižující cholesterol. Úprava dávky, pokud je zapotřebí, se musí provádět s odstupem minimálně 4 týdnů. Přípravek INEGY lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Doporučená dávka přípravku INEGY pro pacienty s homozygotní familiární hypercholesterolemií je 10/40 mg/den nebo 10/80 mg/den večer. Přípravku INEGY lze použít jako přídavného přípravku k dalším formám hypolipidemické léčby (např. LDL aferéza) u těchto pacientů nebo pokud není taková léčba k dispozici.

Současné podávání s jinými léky

Přípravek INEGY je nutno podávat ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících amiodaron nebo verapamil současně s přípravkem INEGY nesmí dávka přípravku INEGY překročit hodnotu 10/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

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

U pacientů užívajících cyklosporin nebo danazol současně s přípravkem INEGY nesmí dávka přípravku INEGY překročit hodnotu 10/10 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Použití u starších osob

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

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek INEGY se nedoporučuje podávat dětem z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.2).

Použití při poruše funkce jater

U pacientů s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pughovo skóre 5 až 6) není nutno dávkování upravovat. Nedoporučuje se podávat přípravek INEGY pacientům se středně závažnou (Child-Pughovo skóre 7 až 9) nebo těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre > 9). (Viz body 4.4 a 5.2.)

Použití při poruše funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou renální insuficiencí není nutno dávku nijak upravovat. Pokud se považuje za nezbytnou léčba pacientů s těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min), je třeba dávky vyšší než 10/10 mg/den podávat opatrně (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ezetimib, simvastatin nebo kteroukoli pomocnou látku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz.

Současné podávání účinných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazolu, ketokonazolu, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu, inhibitorů proteáz HIV a nefazodonu) (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/Rhabdomyolýza

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

Přípravek INEGY obsahuje simvastatin. Simvastatin, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, ojedinele vyvolává myopatii projevující se svalovou bolestí, bolestivostí nebo slabostí při hodnotách kreatinínázy (CK) vyšších než 10násobek horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Někdy má myopatie podobu rhabdomyolýzy bez akutního selhání ledvin nebo s ním na podkladě myoglobinurie a velmi vzácně se vyskytly případy úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje s vysokým stupněm aktivity inhibitorů HMG-CoA reduktázy v plazmě.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy závisí riziko myopatie/rhabdomyolýzy na dávce simvastatinu. V databázi klinické studie, ve které bylo léčeno 41 050 pacientů simvastatinem s 24 747 (přibližně 60 %) léčených alespoň 4 roky, byl výskyt myopatie přibližně 0,02 %, 0,08 % a 0,53 % při dávkách 20, 40 a 80 mg/den v uvedeném pořadí. V těchto studiích byly pacienti pečlivě sledováni a některé léčivé přípravky, u kterých dochází k interakci, byly vyloučeny.

Měření kreatinínázy

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

Před léčbou

Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem INEGY nebo se dávka přípravku INEGY zvyšuje, je nutno poučit o riziku myopatie a upozornit je na nutnost okamžitě ohlásit jakoukoli nevysvětlenou svalovou bolest, bolestivost nebo slabost.

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

- starší osoby (věk > 70 let),
- porucha renální funkce,
- nekontrolovaná hypotyreóza,
- dědičné onemocnění svalů v osobní nebo rodinné anamnéze,
- předchozí zkušenost se svalovou reakcí na statin nebo fibrát,
- alkoholová závislost.

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

Během léčby

Jestliže během léčby přípravkem INEGY pociťuje pacient svalovou bolest, slabost nebo křeče, je nutno mu změřit hodnotu CK. Pokud se zjistí, že hodnoty jsou i bez zvýšené tělesné námahy statisticky významně zvýšené (> 5násobek ULN), je třeba léčbu ukončit. Pokud jsou svalové příznaky

závažné a způsobují každodenní nepříjemné pocity, a to i pokud jsou hodnoty CK < 5násobek ULN, je nutno zvážit vysazení léčby. Při podezření na myopatii z jiných příčin je nutno léčbu přerušit.

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

Léčbu přípravkem INEGY je třeba dočasně vysadit několik dní před plánovaným chirurgickým zákrokem a pokud nastane somatický nebo chirurgický stav.

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

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se významně zvyšuje současným podáváním přípravku INEGY a účinných inhibitorů CYP3A4 (jako jsou itraconazol, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV proteáz, nefazodon), stejně jako cyklosporinu, danazolu a gemfibrozilu (viz bod 4.2).

Kvůli simvastatinu jako složce přípravku INEGY se riziko myopatie a rhabdomyolýzy zvyšuje také při současném podávání dalších fibrátů, hypolipidemických dávek (≥ 1 g/den) niacinu nebo při současném užívání amiodaronu nebo verapamilu s přípravkem INEGY ve vysokých dávkách (viz body 4.2 a 4.5). Existuje také možnost mírného zvýšení rizika, pokud se diltiazem užívá s přípravkem INEGY 10 mg/80 mg. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvyšovat při současném podávání kyseliny fusidové s přípravkem INEGY (viz bod 4.5).

Proto, pokud se týče inhibitorů CYP3A4, je současné užívání přípravku INEGY s itraconazolem, ketokonazolem, inhibitory proteáz HIV, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonom kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nezbytná, musí se po dobu léčby přerušit terapie přípravkem INEGY. Navíc je nutná opatrnost při současném užívání přípravku INEGY s některými dalšími méně účinnými inhibitory CYP3A4: cyklosporinem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.5). Je nutno se vyvarovat současného užívání grepové šťávy a přípravku INEGY.

Dávka přípravku INEGY nesmí u pacientů současně užívajících cyklosporin nebo danazol překročit 10 mg denně. Přínos kombinovaného použití přípravku INEGY 10 mg/10 mg denně s cyklosporinem nebo danazolem je nutno důkladně zvážit proti možným rizikům těchto kombinací. (Viz body 4.2 a 4.5.)

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

Kombinovaného užívání přípravku INEGY v dávkách nad 10/20 mg denně současně s amiodaronem nebo verapamilem je nutno se vyvarovat, pokud klinický přínos jednoznačně nepřevyší zvýšené riziko myopatie. (Viz body 4.2 a 4.5.)

Bezpečnost a účinnost přípravku INEGY podávaného současně s fibráty nebyly sledovány. Neexistuje zvýšené riziko myopatie, jestliže je simvastatin užíván současně s fibráty (zejména s gemfibrozilem). Přesto se současné užívání přípravku INEGY s fibráty nedoporučuje. (Viz bod 4.5.)

Pacienti užívající kyselinu fusidovou a přípravek INEGY musí být pečlivě sledováni (viz bod 4.5). Je možno zvážit dočasné přerušování léčby přípravkem INEGY.

Jaterní enzymy

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

Doporučuje se provést vyšetření jaterní funkce ještě před zahájením léčby přípravkem INEGY a dále kdykoli je to z klinického hlediska indikováno. U pacientů titrovaných na 10/80mg dávku je vždy nutno provést další vyšetření před titrací, 3 měsíce po titraci na 10/80mg dávku a dále pravidelně (např. každého půl roku) po dobu prvního roku léčby. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům se zvýšenými sérovými koncentracemi transamináz a u těchto pacientů je nutno měření brzy opakovat a pak provádět častěji. Při zjištění progresivního zvyšování koncentrací transamináz, zvláště pokud se zvýší na trojnásobek ULN a zvýšení přetrvává, je nutno lék vysadit.

Přípravek INEGY je nutno podávat opatrně pacientům konzumujícím alkohol ve větším množství.

Jaterní nedostatečnost

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností se nedoporučuje těmto jedincům přípravek INEGY podávat (viz bod 5.2).

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného společně s fibráty nebyly zkoumány; proto se nedoporučuje současné podávání přípravku INEGY a fibrátů (viz bod 4.5).

Cyklosporin

Při zahájení léčby přípravkem INEGY spolu s cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů užívajících INEGY a cyklosporin je třeba sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

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

Pomocná látka

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami nesnášenlivosti galaktosy, Lappovou laktázovou deficiencí nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy nesmí tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Interakce s hypolipidemiky, které mohou při samostatném podávání vyvolat myopatii

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání simvastatinu s fibráty a niacinem (kyselina nikotinová) (≥ 1 g/den). Navíc dochází k farmakokinetické interakci simvastatinu s gemfibrozilem, která vede ke zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu (viz dále *Farmakokinetické interakce*).

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

Farmakokinetické interakce

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

Lékové interakce související se zvýšeným rizikem myopatie/rhabdomyolýzy

| Reagující látky | Předepsaná doporučení |
|------------------------|------------------------------|
|------------------------|------------------------------|

| | |
|---|--|
| Účinné inhibitory CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory proteáz HIV Nefazodon | Kontraindikováno podávání s přípravkem INEGY |
| Fibráty | Nedoporučuje se podávat s přípravkem INEGY |
| Cyklosporin Danazol | Nepřekročit 10/10 mg přípravku INEGY denně |
| Amiodaron Verapamil Niacin (≥ 1 g/den) | Nepřekročit 10/20 mg přípravku INEGY denně |
| Diltiazem | Nepřekročit 10/40 mg přípravku INEGY denně |
| Kyselina fusidová | Pacienti musí být pečlivě sledováni. Je možno zvážit dočasné přerušeni léčby přípravkem INEGY. |
| Grepová šťáva | Vyvarovat se požití grepové šťávy během podávání přípravku INEGY |

Působení jiných léků na přípravek INEGY

INEGY

Niacin: ve studii na 15 zdravých dospělých způsobilo souběžné podávání přípravku INEGY (10/20 mg denně po dobu 7 dní) mírný vzestup středních hodnot plochy pod křivkou niacinu (22 %) a nikotinyglycinu (19 %) podávaných v přípravku NIASPAN tablety s prodlouženým uvolňováním (1000 mg po dobu 2 dní a 2000 mg po dobu 5 dní po nízkotučné snídani). Ve stejné studii současně podávaný přípravek NIASPAN lehce zvyšoval střední hodnoty plochy pod křivkou ezetimibu (9 %), celkového ezetimibu (26 %), simvastatinu (20 %) a kyseliny simvastatinové (35 %). Tato zvýšení nebyla považována za klinicky významná.

Studie lékových interakcí s vyššími dávkami simvastatinu nebyly provedeny

Ezetimib

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

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

Cyklosporin: Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10mg dávky ezetimibu ke 3,4-násobnému (rozmezí 2,3–7,9-násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V další studii se u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou renální insuficiencí, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, projevila 12-násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. V crossover

studii ve dvou obdobích, která se provedla se 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při přidání přípravku INEGY k terapii cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti. Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících přípravky INEGY a cyklosporin (viz bod 4.4).

Fibráty: Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrace celkového ezetimibu přibližně 1,5-násobně a přibližně 1,7-násobně v tomto pořadí. I když se uvedená zvýšení nepovažují za klinicky významná, současné podávání přípravku INEGY s fibráty se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Simvastatin

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

Proto je kombinace s itraconazolem, ketokonazolem, inhibitory HIV proteáz, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonom kontraindikována. Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, je nutno během této léčby podávání přípravku INEGY dočasně přerušit. Opatrnosti je třeba při podávání kombinace přípravku INEGY s některými jinými, méně účinnými inhibitory CYP3A4: cyklosporinem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4).

Cyklosporin: Riziko rozvoje myopatie/rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání cyklosporinu, zvláště s vyššími dávkami přípravku INEGY (viz body 4.2 a 4.4). U pacientů současně užívajících cyklosporin proto nesmí dávka přípravku INEGY překročit hodnotu 10/10 mg denně. Přestože není mechanismus zcela objasněn, zdá se, že cyklosporin zvětšuje AUC inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Zvětšení velikosti AUC kyseliny simvastatinové, je nejspíše zčásti v důsledku inhibice CYP3A4.

Danazol: Riziko rozvoje myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání danazolu s vyššími dávkami přípravku INEGY (viz body 4.2 a 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil zvětšuje velikost AUC simvastatinové kyseliny 1,9-násobně, nejspíše v důsledku blokády dráhy glukuronidace.

Amiodaron a verapamil: Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání amiodaronu nebo verapamilu s vyššími dávkami simvastatinu (viz bod 4.4). V probíhajících klinických studiích byla myopatie popsána u 6 % pacientů užívajících simvastatin 80 mg a amiodaron.

Analýza dostupných klinických studií prokázala přibližně 1% výskyt myopatie u pacientů užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebo 80 mg a verapamil. Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání simvastatinu a verapamilu k 2,3-násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, zčásti nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka přípravku INEGY proto nesmí překročit hodnotu 10/20 mg denně u pacientů užívajících současně amiodaron nebo verapamil, pokud klinický přínos jednoznačně nepřevýší zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

Diltiazem: Analýza dostupných klinických studií prokázala 1% výskyt myopatie u pacientů užívajících simvastatin 80 mg a diltiazem. Riziko myopatie u pacientů užívajících simvastatin 40 mg se při současném podávání diltiazemu nezvýšilo (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vyvolalo současné podávání diltiazemu a simvastatinu 2,7-násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka přípravku INEGY proto nesmí překročit hodnotu

10/40 mg denně u pacientů současně užívajících diltiazem, pokud klinický přínos jednoznačně nepřevyšuje zvýšené riziko myopatie a rhabdomyolýzy.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvyšovat při současném podávání kyseliny fusidové s přípravkem INEGY (viz bod 4.4). Specifické cesty metabolismu kyseliny fusidové v játrech nejsou známy, přesto existuje podezření na interakce mezi kyselinou fusidovou a inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou metabolizovány CYP3A4.

Grepová šťáva: Grepová šťáva inhibuje cytochrom P450 3A4. Současná konzumace velkých množství (nad 1 litr denně) grepové šťávy a simvastatinu vedla k 7-násobnému zvýšení expozice vůči kyselině simvastatinové. Příjem 240 ml grepové šťávy ráno a podání simvastatinu večer také vedlo k 1,9-násobnému zvýšení. Konzumaci grepové šťávy v průběhu léčby přípravkem INEGY je proto nutno se vyvarovat.

Účinky přípravku INEGY na farmakokinetiku jiných léků

Ezetimib

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

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

Simvastatin

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

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

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

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

INEGY

Během těhotenství je přípravek INEGY kontraindikován. O užívání přípravku INEGY během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie kombinační terapie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu. (Viz bod 5.3.)

Simvastatin

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

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

Ezetimib

O užívání ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Kojení:

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek INEGY (nebo současné podávání ezetimibu a simvastatinu odpovídající přípravku INEGY) byl hodnocen z hlediska bezpečnosti v klinických studiích u více než 3 800 pacientů.

Častost výskytu nežádoucích účinků je seřazena následujícím způsobem: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$), Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$ včetně izolovaných případů).

INEGY

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Časté: flatulence

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: myalgie

Laboratorní hodnoty

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

Klinicky významná zvýšení hodnot CK ($\geq 10 \times$ ULN) byla pozorována u 0,2 % pacientů užívajících přípravek INEGY.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového použití přípravku INEGY nebo během klinických studií nebo během postmarketingovém použití každé z jednotlivých složek přípravku INEGY.

Poruchy krve a lymfatického systému: trombocytopenie, anémie

Poruchy nervového systému: závrať, parestezie, periferní neuropatie

Gastrointestinální poruchy: zácpa, bolest břicha, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pankreatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus, alopecie, reakce hypersenzitivity včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie, svalové křeče, myopatie/rhabdomyolýza (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: astenie, únava

Poruchy jater a žlučových cest: hepatitida/ikterus, selhání jater, cholecystolitiáza, cholecystitida

Psychiatrické poruchy: deprese

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

Laboratorní hodnoty: zvýšené transaminázy, zvýšená CK, zvýšení hodnot γ -glutamyl-transpeptidázy, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy

4.9 Předávkování

INEGY

V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření. V akutních studiích perorální toxicity na myších a potkanech bylo současné podávání ezetimibu (1 000 mg/kg) a simvastatinu (1 000 mg/kg) dobře snášeno. U těchto zvířat nebyly pozorovány klinické známky toxicity. Odhadnutá hodnota perorální LD₅₀ pro oba druhy pro ezetimib činila $\geq 1 000$ mg/kg a pro simvastatin $\geq 1 000$ mg/kg.

Ezetimib

V klinických studiích bylo podávání ezetimibu v dávce 50 mg/den 15 zdravým jedincům po dobu až 14 dní nebo v dávce 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní celkově dobře snášeno. Bylo popsáno několik případů předávkování; většina z nich nebyla spojena s nežádoucími účinky. Popsané nežádoucí účinky nebyly závažné. U zvířat nebyla pozorována toxicita po jednotlivých perorálně podaných dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg ezetimibu psům.

Simvastatin

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reductázy v kombinaci s jinými lipidy upravujícími látkami,
ATC kód: C10BA02

Přípravek INEGY (ezetimib/simvastatin) je hypolipidemikum, které selektivně blokuje střevní vstřebávání cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku:

INEGY

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

Ezetimib

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

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

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

Simvastatin

Po perorálním podání je simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzován v játrech na příslušnou formu aktivní β-hydroxykyseliny, která účinně inhibuje HMG-CoA reductázu (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reductázu). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

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

KLINICKÉ STUDIE

V kontrolovaných klinických studiích snižoval přípravek INEGY statisticky významně total-C, LDL-C, Apo B, TG a non-HDL-C a zvyšoval HDL-C u pacientů s hypercholesterolemií.

Primární hypercholesterolemie

V dvojité slepé, placebem kontrolované, 8-týdenní studii bylo 240 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali simvastatin v monoterapii a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování cholesterolu (National Cholesterol Education Program, NCEP) (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl], podle výchozích charakteristik) randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo navíc k již probíhající léčbě simvastatinem.

Z pacientů léčených simvastatinem, kteří při výchozím vyšetření nedosáhli cílové hodnoty LDL-C (~80 %), dosáhlo statisticky významně více (76 %) pacientů randomizovaných do skupiny se současným užíváním ezetimibu a simvastatinu cílové hodnoty LDL-C při hodnoceném parametru studie ve srovnání s nemocnými randomizovanými do skupiny se současným užíváním placebo se simvastatinem (21,5 %).

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

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

Účinnost různých sil dávek přípravku INEGY (10/10 až 10/80 mg/den) byla prokázána v multicentrické, dvojité slepé, placebem kontrolované 12-týdenní studii s použitím všech dostupných dávek přípravku INEGY a všech odpovídajících dávek simvastatinu. Při srovnání pacientů dostávajících všechny dávky přípravku INEGY s pacienty, kteří dostávali všechny dávky simvastatinu, ukázalo se, že přípravek INEGY významně snížil total-C, LDL-C a TG (viz tabulka 1) jakož i Apo B (-42 % a -29 %), non-HDL-C (-49 % a -34 %) a C-reaktivní protein (-33 % a -9 %, vždy v uvedeném pořadí). Účinky přípravku INEGY na HDL-C se podobaly účinkům pozorovaným u simvastatinu. Další analýzy prokázaly, že ve srovnání s placebem přípravek INEGY významně zvýšil koncentrace HDL-C.

Tabulka 1
Odpoř' pacientů s primární hypercholesterolemií na přípravek INEGY
(průměrná^a % změna od výchozí hodnoty bez léčby^b)

| Léčba (denní dávka) | N | Total-C | LDL-C | HDL-C | TG ^a |
|---|-----|---------|-------|-------|-----------------|
| Souhrnné údaje (všechny dávky přípravku INEGY) ^c | 353 | -38 | -53 | +8 | -28 |
| Souhrnné údaje (všechny dávky simvastatinu) ^c | 349 | -26 | -38 | +8 | -15 |
| Ezetimib 10 mg | 92 | -14 | -20 | +7 | -13 |
| Placebo | 93 | +2 | +3 | +2 | -2 |
| INEGY podle dávky | | | | | |
| 10/10 | 87 | -32 | -46 | +9 | -21 |
| 10/20 | 86 | -37 | -51 | +8 | -31 |
| 10/40 | 89 | -39 | -55 | +9 | -32 |
| 10/80 | 91 | -43 | -61 | +6 | -28 |
| Simvastatin podle dávky | | | | | |
| 10 mg | 81 | -21 | -31 | +5 | -4 |
| 20 mg | 90 | -24 | -35 | +6 | -14 |
| 40 mg | 91 | -29 | -42 | +8 | -19 |
| 80 mg | 87 | -32 | -46 | +11 | -26 |

^a Pro triglyceridy střední % změna vůči výchozí

^b Výchozí hodnota – ne při léčbě hypolipidemikem

^c Souhrnně dávky přípravku INEGY (10/10–10/80) ve srovnání se simvastatinem statisticky významně snížily celkový C, LDL-C a TG a ve srovnání s placebem statisticky významně zvýšily HDL-C.

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

Přípravek INEGY obsahuje simvastatin. Ve dvou velkých placebem kontrolovaných klinických studiích, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20–40 mg; N = 4 444 pacientů) a Heart Protection Study (40 mg; N = 20 536 pacientů), se hodnotily účinky podávání simvastatinu pacientům s vysokým rizikem koronárních příhod pro přítomnou ischemickou chorobu srdeční (ICHS), diabetes, ischemickou chorobu dolních končetin, anamnézu cévní mozkové příhody nebo jiného postižení mozkových cév. Prokázalo se, že simvastatin snížil: riziko celkové mortality snížením počtu úmrtí na ICHS; riziko nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody a potřebu koronárních a nekoronárních revaskularizačních výkonů.

Studie, které by prokázaly činnost přípravku INEGY v prevenci komplikací aterosklerózy nebyly dokončeny.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Dvojitě slepá, randomizovaná, 12-týdenní studie byla provedena s pacienty s klinicky a/nebo genotypicky stanovenou diagnózou HoFH. Byly analyzovány údaje podskupiny pacientů (n = 14), kteří dostávali při výchozím vyšetření simvastatin v dávce 40 mg. Zvýšení dávky simvastatinu ze 40 na 80 mg (n = 5) vedlo k 13% snížení koncentrace LDL-C ve srovnání s výchozí hodnotou u simvastatinu v dávce 40 mg. Současné podávání ezetimibu a simvastatinu v poměru použitým v přípravku INEGY (souhrnně 10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg, n = 9) vedlo k poklesu LDL-C o 23 % ve srovnání s výchozí hodnotou u simvastatinu v dávce 40 mg. U pacientů užívajících

současně ezetimib a simvastatin v poměru použitém v tabletách INEGY (10 mg/80 mg, n = 5) došlo ke snížení koncentrace LDL-C o 29 % ve srovnání s výchozí hodnotou při simvastatinu v dávce 40 mg.

5.2 Farmakokinetické údaje

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

Vstřebávání:

INEGY

INEGY představuje biologický ekvivalent současně podávanému ezetimibu a simvastatinu.

Ezetimib

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

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

Simvastatin

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

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

Distribuce:

Ezetimib

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

Simvastatin

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

Vyšetření farmakokinetiky simvastatinu po jednotlivých i opakovaných dávkách neprokázalo hromadění léku po opakovaných dávkách. Ve všech výše uvedených farmakokinetických studiích bylo maximální plazmatické koncentrace inhibitorů dosaženo 1,3 až 2,4 hodin po podání dávky.

Metabolismus:

Ezetimib

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

Simvastatin

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

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

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

Vylučování:

Ezetimib

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

Simvastatin

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

Zvláštní populace:

Dětsí pacienti

Vstřebávání a metabolismus ezetimibu u dětí i dospívajících (10 až 18 let) a dospělých jsou si podobné. Na základě celkového ezetimibu, neexistují mezi dospívajícími a dospělými rozdíly ve farmakokinetice. Farmakokinetické údaje pro dětskou populaci ve věku < 10 let nejsou k dispozici. Zkušenosti z klinické praxe s dětmi a dospívajícími (ve věku od 9 do 17 let) jsou omezeny na pacienty s HoFH nebo sitosterolemií (viz bod 4.2.)

Starší pacienti

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

Jaterní nedostatečnost

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

Renální nedostatečnost

Ezetimib

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

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

Simvastatin

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

Pohlaví

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

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

INEGY

Ve studiích se současným podáváním ezetimibu a simvastatinu byly pozorovány toxické účinky v podstatě takové, jaké se typicky vyskytují v souvislosti s podáváním statinů. Některé z toxických účinků byly výraznější než během léčby samotnými statiny. Tato skutečnost se připisuje farmakokinetickým a/nebo farmakodynamickým interakcím po současném podání obou léků. V klinických studiích se takové interakce nevyskytly. Myopatie se vyskytly u potkanů až po expozici dávkami několikanásobně vyšším než je terapeutická dávka u člověka (přibližně 20násobek velikosti AUC pro simvastatin a 1 800násobek velikosti AUC pro účinný metabolit). Neexistují žádné důkazy, že by současné podávání ezetimibu ovlivnilo myotoxický potenciál simvastatinu.

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

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

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

Ezetimib

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

Dlouhodobé zkoušky kancerogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib nemá žádný účinek na plodnost sameců ani samic potkanů, ani nebyla prokázána jeho teratogenita u potkanů a králíků, neměl vliv ani na prenatalní a postnatalní vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly opakovaně podávány dávky 1 000 mg/kg/den prostupoval ezetimib placentární bariérou.

Simvastatin

Podle klasických studií se zvířaty zaměřených na farmakodynamiku, toxicitu opakovaných dávek, genotoxicitu a kancerogenitu neexistují pro pacienty žádná rizika, která by bylo možno očekávat na základě farmakologického mechanismu. Při maximálních snášených dávkách u potkanů a králíků nevedlo podávání simvastatinu ke vzniku malformací u plodu a neměl žádný vliv na plodnost, funkci reprodukce ani vývoj novorozenců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxyanisol
Monohydrát kyseliny citrónové
Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa 2910/6
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Propyl-gallát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotách do 30° C.
Blistry: Uchovávejte v původním obalu.
Lahvičky: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a velikost balení

INEGY 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg a 10 mg/40 mg

Bílé HDPE lahvičky s těsnicí fólií, bílý polypropylenový dětský bezpečnostní uzávěr, vysoušedlo s dětskou pojistkou, vysušující silikagel, obsahující 100 tablet.

INEGY 10 mg/10 mg

Za studena tvarované protlačovací (push-through) blistry z PVC/hliníkové fólie/orientovaným laminátem zataveným polyamidovým filmem laminátem zataveným orientovaným k vinylu potaženému hliníku v baleních po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 nebo 300 tabletách.

Jednodávkové za studena tvarované protlačovací (push-through) blistry z PVC/hliníkové fólie/orientovaným laminátem zataveným polyamidovým filmem laminátem zataveným orientovaným k vinylu potaženému hliníku v baleních po 30, 50, 100 nebo 300 tabletách.

INEGY 10 mg/20 mg a 10 mg/40 mg

Protlačovací (push-through) blistry z matného polychlorotrifluoroethylenu/ PVC zataveného PVC k vinylu potaženému hliníku v baleních po 90 tabletách.

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

Protlačovací (push-through) blistry z matného polychlorotrifluoroethylenu/ PVC zataveného PVC k vinylu potaženému hliníku v baleních po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 nebo 300 tabletách.

Jednodávkové protlačovací (push-through) blistry z matného polychlorotrifluoroethylenu/ PVC zataveného PVC k vinylu potaženému hliníku v baleních po 30, 50, 100 nebo 300 tabletách.

Na trhu být nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním.

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD-SP Ltd.
Hertford Road
Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

Tel + 44 1992 452206

Fax: +44 1992 479191

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

INEGY 10 mg/10 mg tablety: 31/286/06-C

INEGY 10 mg/20 mg tablety: 31/287/06-C

INEGY 10 mg/40 mg tablety: 31/288/06-C

INEGY 10 mg/80 mg tablety: 31/289/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

9/8/2006

10. DATUM REVIZE TEXTU:17/03/2010