

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

INEGY 10 mg/10 mg tablete

INEGY 10 mg/20 mg tablete

INEGY 10 mg/40 mg tablete

INEGY 10 mg/80 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 10, 20, 40 ili 80 mg simvastatina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta od 10 mg/10 mg sadrži 58,2 mg laktoze hidrata.

Jedna tableta od 10 mg/20 mg sadrži 126,5 mg laktoze hidrata.

Jedna tableta od 10 mg/40 mg sadrži 262,9 mg laktoze hidrata.

Jedna tableta od 10 mg/80 mg sadrži 535,8 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

10 mg/10 mg tableta: bijela do bjelkasta tableta u obliku kapsule s utisnutim brojem "311" s jedne strane, dimenzija 8,5 mm x 4,2 mm.

10 mg/20 mg tableta: bijela do bjelkasta tableta u obliku kapsule s utisnutim brojem "312" s jedne strane, dimenzija 10,7 mm x 5,3 mm.

10 mg/40 mg tableta: bijela do bjelkasta tableta u obliku kapsule s utisnutim brojem "313" s jedne strane, dimenzija 13,9 mm x 6,0 mm.

10 mg/80 mg tableta: bijela do bjelkasta tableta u obliku kapsule s utisnutim brojem "315" s jedne strane, dimenzija 17,5 mm x 7,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција kardiovaskularnih događaja

INEGY je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 5.1.) u bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, bilo da su prethodno bili liječeni statinom ili ne.

Hiperkolesterolemija

INEGY je indiciran kao dodatak dijeti u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i poligenska) ili miješanom hiperlipidemijom kad je primjena kombiniranog lijeka prikladna:

- u bolesnika koji nisu dobro kontrolirani samim statinom
- u bolesnika koji su već liječeni statinom i ezetimibom.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)

INEGY je indiciran kao dodatak dijeti u bolesnika s HoFH-om. Bolesnici također mogu dobivati dodatnu terapiju (npr. afereza lipoproteina niske gustoće [LDL]).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hiperkolesterolemija

Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje lipida i s istom mora nastaviti tijekom liječenja lijekom INEGY.

Lijek se primjenjuje peroralno. INEGY se uzima navečer, u dozama od 10/10 mg na dan do 10/80 mg na dan. Uobičajena doza je jednokratna večernja doza od 10/20 mg na dan ili 10/40 mg na dan. Doza od 10/80 mg preporučuje se samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom od razvoja kardiovaskularnih komplikacija u kojih nije postignut terapijski cilj pomoću nižih doza i kad je očekivana korist veća od mogućih rizika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.). Prije početka liječenja ili prilagodbe doze mora se uzeti u obzir razina lipoproteina niske gustoće (LDL kolesterol) rizik nastanka koronarne bolesti i odgovor na trenutnu terapiju za snižavanje kolesterola.

Doza lijeka INEGY mora biti prilagođena pojedinom bolesniku na temelju raspoloživih podataka o djelotvornosti različitih doza lijeka INEGY (vidjeti dio 5.1., tablica 2) i odgovora bolesnika na trenutnu terapiju za snižavanje kolesterola. Ukoliko je to potrebno, doza se može prilagođivati u razmacima koji ne smiju biti kraći od 4 tjedna. INEGY se može uzimati s hranom ili bez nje. Tableta se ne smije lomiti.

Bolesnici s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi

U ispitivanju smanjivanja rizika od kardiovaskularnih događaja (IMPROVE-IT), početna je doza bila 10/40 mg jedanput na dan, navečer. Doza od 10/80 mg preporučuje se samo kad se očekuje da će koristi biti veće od mogućih rizika.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Preporučena početna doza lijeka INEGY za bolesnike sa homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 10/40 mg na dan, navečer. Doza od 10/80 mg preporučuje se samo kad je očekivana korist veća od mogućih rizika (vidjeti gore; dijelove 4.3. i 4.4.). INEGY se može davati ovim bolesnicima kao dodatak drugom obliku liječenja za snižavanje lipida (npr. LDL afereza) ili kada drugi oblici liječenja nisu dostupni.

U bolesnika koji istodobno s lijekom INEGY uzimaju lomitapid, doza lijeka INEGY ne smije biti viša od 10/40 mg na dan (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 4.5.).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

INEGY se mora uzeti najmanje 2 sata prije ili 4 sata nakon primjene sekvestranata žučnih kiselina.

U bolesnika koji istodobno s lijekom INEGY uzimaju amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem ili lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, doza lijeka INEGY ne smije biti viša 10/20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

U bolesnika koji istodobno s lijekom INEGY uzimaju hipolipemičke doze niacina (≥ 1 g/dan) doza lijeka INEGY ne smije biti viša od 10/20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Liječenje se mora započeti pod nadzorom specijalista.

Adolescenti u dobi od 10 ili više godina (pubertetski status: dječaci Tannerov stupanj II ili veći i djevojčice koje su imale menarhu prije najmanje godinu dana). Kliničko iskustvo u pedijatrijskih i adolescentskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) je ograničeno. Preporučena uobičajena početna

doza je 10/10 mg jedanput na dan, navečer. Preporučeni raspon doza je od 10/10 do najviše 10/40 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Djeca u dobi do 10 godina: Ne preporučuje se primjena lijeka INEGY u djece mlađe od 10 godina jer nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2.). Iskustvo u prepubertetske djece je ograničeno.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh broj bodova 5 do 6). Ne preporučuje se liječenje lijekom INEGY u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh broj bodova 7 do 9) ili teškim (Child-Pugh broj bodova > 9) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije ≥ 60 ml/min/1,73 m²). U bolesnika s kroničnom bolešću bubrega i procijenjenom brzinom glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m², preporučena doza lijeka INEGY je 10/20 mg jedanput na dan navečer (vidjeti dijelove 4.4., 5.1. i 5.2.). Više doze trebaju se primjenjivati uz oprez.

Način primjene

INEGY je za peroralnu primjenu. INEGY se može primjenjivati navečer kao jedna doza.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6.).

Aktivna bolest jetre ili trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza nepoznate etiologije.

Istodobna primjena s potentnim inhibitorima enzima CYP3A4 (lijekovi koji povećavaju AUC za približno 5 puta ili više) (npr. itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Istodobna primjena s gemfibrozilom, ciklosporinom ili danazolom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Istodobna primjena lomitapida s dozama lijeka INEGY > 10/40 mg u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Miopatija/Rabdomioliza

Nakon stavljanja ezetimiba u promet bili su prijavljeni slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina bolesnika u kojih se razvila rabdomioliza uzimala je statine istodobno s ezetimibom. Rabdomioliza je, međutim, bila vrlo rijetko prijavljena u bolesnika koji su ezetimib uzimali kao monoterapiju i vrlo rijetko kad je ezetimib dodavan drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju rizik od rabdomiolize.

INEGY sadrži simvastatin. Simvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, ponekad uzrokuje miopatiju koja se očituje kao bol, osjetljivost ili slabost u mišićima, s porastom vrijednosti kreatin kinaze (CK) više od 10 puta iznad gornje granice normale (GGN). Miopatija se ponekad može razviti u rabdomiolizu sa ili bez akutnog zatajenja bubrega zbog mioglobinurije, a vrlo rijetko ima smrtni ishod. Rizik od nastanka miopatije raste s povišenjem inhibitorynog djelovanja HMG-CoA reduktaze u plazmi (tj. povišenim razinama simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi), koje dijelom može

biti uzrokovano lijekovima koji ulaze u interakcije i interferiraju s metabolizmom i/ili putevima prijenosa simvastatina (vidjeti dio 4.5.).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, rizik za razvoj miopatije/rabdomiolize kod primjene simvastatina ovisi o dozi. U bazi podataka kliničkog ispitivanja tijekom kojeg se 41 413 bolesnika liječilo simvastatinom, od kojih se 24 747 (približno 60%) prosječno pratilo najmanje 4 godine, incidencija miopatije iznosila je približno 0,03% uz dozu od 20 mg na dan, 0,08% uz dozu od 40 mg na dan i 0,61% uz dozu od 80 mg na dan. U tim su ispitivanjima bolesnici bili strogo nadzirani i nisu primali neke lijekove za koje se zna da ulaze u interakcije sa simvastatinom.

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici s infarktom miokarda u anamnezi uzimali simvastatin u dozi od 80 mg na dan (srednje trajanje praćenja 6,7 godina), incidencija miopatije bila je približno 1,0% u odnosu na 0,02% u bolesnika koji su uzimali dozu od 20 mg na dan. U približno polovice ovih slučajeva miopatija je nastala tijekom prve godine liječenja. Incidencija miopatije u svakoj sljedećoj godini liječenja iznosila je približno 0,1% (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Rizik od razvoja miopatije veći je u bolesnika koji uzimaju INEGY u dozi od 10/80 mg nego drugu terapiju na bazi statina koja podjednako djelotvorno snižava LDL kolesterol. Stoga se doza lijeka INEGY od 10/80 mg smije primjenjivati samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija, u kojih nije postignut terapijski cilj pomoću nižih doza i kada je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika. U bolesnika koji uzimaju lijek INEGY u dozi od 10/80 mg i potreban im je lijek koji ulazi u interakcije sa statinima treba primijeniti nižu dozu lijeka INEGY ili drugi terapijski režim na bazi statina kod kojeg je mogućnost ulaska u interakcije manja (vidjeti niže *Mjere za smanjenje rizika od miopatije uzrokovane interakcijom lijekova* i dijelove 4.2., 4.3. i 4.5.).

U ispitivanju "Poboljšano smanjenje ishoda: međunarodno ispitivanje djelotvornosti lijeka Vytarin" (engl. *IMPROved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial, IMPROVE-IT*), 18 144 bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi bilo je randomizirano u skupinu koja je primala INEGY 10/40 mg na dan (n = 9067) ili u skupinu koja je primala simvastatin 40 mg na dan (n = 9077). Tijekom razdoblja praćenja s medijanom od 6,0 godina, incidencija miopatije iznosila je 0,2% za INEGY i 0,1% za simvastatin, gdje je miopatija bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN ili CK ≥ 5 i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja. Incidencija rabdomiolize iznosila je 0,1% za INEGY i 0,2% za simvastatin, gdje je rabdomioliza bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN s dokazanim oštećenjem funkcije bubrega, ≥ 5 puta GGN i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja s dokazanim oštećenjem funkcije bubrega ili CK $\geq 10 000$ IU/l bez dokazanog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8.).

U kliničkom ispitivanju u kojem je više od 9000 bolesnika s kroničnom bolešću bubrega bilo nasumično određeno da primaju INEGY u dozi od 10/20 mg na dan (n = 4650) ili placebo (n = 4620) (medijan praćenja: 4,9 godina), incidencija miopatije bila je 0,2% za INEGY i 0,1% za placebo (vidjeti dio 4.8.).

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti bili liječeni simvastatinom u dozi od 40 mg na dan (medijan praćenja: 3,9 godina), incidencija miopatije bila je približno 0,05% kod bolesnika ne-kineskog porijekla (n = 7367) u usporedbi s 0,24% kod bolesnika kineskog porijekla (n = 5468). Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, kod propisivanja lijeka INEGY bolesnicima azijskog porijekla potreban je oprez i treba primijeniti najnižu potrebnu dozu.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija transportnih proteina OATP u jetri može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povisiti rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija može se javiti kao posljedica inhibicije uzrokovane interakcijom lijekova (npr. ciklosporin) ili u bolesnika s genotipom SLCO1B1 c.521T>C.

Bolesnici koji nose alel gena SLCO1B1 (c.521T>C) koji kodira manje aktivni protein OATP1B1 imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinskoj kiselini i povišen rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezan s visokom dozom (80 mg) simvastatina iznosi oko 1% općenito, bez genetskog testiranja. Na temelju rezultata ispitivanja SEARCH, homozigotni nositelji alela C (koji se još zovu CC) liječeni dozom od 80 mg imaju 15% rizik od miopatije unutar jedne godine, dok je taj rizik za heterozigotne nositelje alela C (CT) 1,5%. Taj je rizik 0,3% u bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT) (vidjeti dio 5.2.). Kad je dostupna, genotipizaciju za utvrđivanje prisutnosti alela C treba razmotriti kao dio procjene omjera koristi i rizika prije propisivanja simvastatina u dozi od 80 mg pojedinim bolesnicima, a visoke doze izbjegavati u onih u kojih se pronade da nose genotip CC. Međutim, odsutnost ovog gena nakon genotipizacije ne isključuje miopatiju koja i dalje može nastati.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) ne smije se mjeriti nakon većeg tjelesnog napora ili kad je prisutan neki drugi mogući uzrok povećanja CK, jer to otežava tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ako su početne vrijednosti CK značajno povišene (>5 x GGN), mjerenje se mora ponoviti za 5 do 7 dana radi provjere nalaza.

Prije početka liječenja

Sve bolesnike koji započinju liječenje lijekom INEGY ili u kojih se povećava doza lijeka INEGY mora se upozoriti na rizik od miopatije i uputiti ih da odmah prijave bol, osjetljivost ili slabost u mišićima nepoznatog uzroka.

Nužan je oprez u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za razvoj rabdomiolize. Kako bi se utvrdila referentna početna vrijednost, mora se izmjeriti vrijednost CK prije početka liječenja u sljedećim slučajevima:

- u starijih osoba (u dobi od 65 godina i starijih)
- u žena
- u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega
- u bolesnika s hipotiroidizmom koji nisu kontrolirani
- u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom nasljednih mišićnih bolesti
- u bolesnika u kojih je prethodno uzimanje statina ili fibrata imalo toksične učinke na mišiće
- u bolesnika koji prekomjerno konzumiraju alkohol.

U tim slučajevima mora se razmotriti mogući rizik u odnosu na moguću korist liječenja i preporučuje se klinički nadzor bolesnika. Ako je bolesnik već imao mišićne tegobe uz prethodno liječenje fibratom ili statinom, liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži statin (kao što je INEGY) treba započeti samo uz oprez. Ako je početna vrijednost CK značajno povišena (>5 x GGN), ne smije se započeti s liječenjem.

U vrijeme liječenja

Ako se u bolesnika koji uzimaju INEGY pojave bol, slabost ili grčevi u mišićima, potrebno im je izmjeriti vrijednosti kreatin kinaze. Ako izmjerene vrijednosti kreatin kinaze budu značajno povišene (>5 x GGN), premda prethodno nije bilo većeg tjelesnog napora, liječenje se mora prekinuti. Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevne nelagode, može se razmotriti prekid liječenja čak i ako je vrijednost kreatin kinaze <5 x GGN. Liječenje se mora prekinuti ako iz bilo kojeg razloga postoji sumnja na miopatiju.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom (vidjeti dio 4.8.).

Ako se simptomi povuku i vrijednosti CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje lijeka INEGY ili uvođenje nekog drugog lijeka koji sadrži statin, no u najnižoj dozi i uz strogi nadzor bolesnika.

Veća učestalost miopatije zapažena je u bolesnika u kojih je doza simvastatina titrirana na 80 mg (vidjeti dio 5.1.). Preporučuje se periodično mjeriti CK, jer to može biti korisno u prepoznavanju subkliničkih slučajeva miopatije. Međutim, to ne znači da će se na taj način spriječiti miopatija.

Liječenje lijekom INEGY mora se privremeno prekinuti nekoliko dana prije planiranog većeg kirurškog zahvata i u slučaju bilo kojeg akutnog medicinskog stanja ili kirurškog zahvata.

Mjere za smanjenje rizika od miopatije uzrokovane interakcijom lijekova (vidjeti također dio 4.5.)

Rizik od miopatije i rabdomiolize značajno se povećava kod istodobne primjene lijeka INEGY i potentnih inhibitora enzima CYP3A4 (kao što su itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat), kao i ciklosporina, danazola i gemfibrozila. Primjena ovih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Zbog toga što INEGY sadrži simvastatin, rizik od miopatije i rabdomiolize također se povećava kod istodobne primjene drugih fibrata, hipolipemičkih doza niacina (≥ 1 g/dan) ili kod istodobne primjene amiodarona, amlodipina, verapamila ili diltiazema i određenih doza lijeka INEGY (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.). Rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu može biti povećan kod istodobne primjene fusidatne kiseline i lijeka INEGY. U bolesnika s HoFH-om, ovaj rizik može biti povećan kod istodobne primjene lomitapida s lijekom INEGY (vidjeti dio 4.5.).

Stoga je kontraindicirana istodobna primjena lijeka INEGY s inhibitorima enzima CYP3A4 itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Ako je liječenje jakim inhibitorima CYP3A4 (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, tijekom liječenja tim lijekovima mora se prekinuti s primjenom lijeka INEGY (i razmotriti primjena drugog statina). Štoviše, nužan je oprez kod istodobne primjene lijeka INEGY s nekim drugim slabijim inhibitorima enzima CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.). Istodobno uzimanje soka od grejpa i lijeka INEGY mora se izbjegavati.

Simvastatin se ne smije primjenjivati istodobno s fusidatnom kiselinom u obliku za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemsku primjenu fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtne slučajeve) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5.). Bolesniku treba savjetovati da odmah potraži medicinski savjet ako primjeti ikakve simptome slabosti, boli ili osjetljivosti mišića.

Liječenje statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline. U iznimnim slučajevima, kada je potrebna produljena sistemsku primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teške infekcije, potreba za istodobnom primjenom lijeka INEGY i fusidatne kiseline može se razmotriti u zasebnim slučajevima pod strogim medicinskim nadzorom.

Istodobna primjena lijeka INEGY u dozama višim od 10/20 mg na dan i hipolipemičkih doza niacina (≥ 1 g/dan) mora se izbjeći, osim ako je izgledno da će korist od kliničkih učinaka prevagnuti nad povećanim rizikom od miopatije (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.).

Rijetki slučajevi miopatije/rabdomiolize bili su povezani s istodobnom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze i hipolipemičkih doza niacina (nikotinatna kiselina) (≥ 1 g/dan), a oba lijeka mogu izazvati miopatiju kad se daju sami.

U kliničkom ispitivanju (medijan praćenja: 3,9 godina) koje je uključivalo bolesnike s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti i dobro kontroliranim razinama LDL kolesterola pomoću simvastatina u dozi od 40 mg na dan s ezetimibom u dozi od 10 mg ili bez njega, nije bilo dodatnog poboljšanja kardiovaskularnih ishoda kad su se dodavale hipolipemičke doze niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan). Stoga liječnici koji razmatraju istodobnu primjenu terapije simvastatinom i

hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatnom kiselinom) (≥ 1 g/dan) ili lijekovima koji sadrže niacin moraju pažljivo razmotriti moguću korist i rizike i pozorno pratiti bolesnike zbog znakova i simptoma boli, osjetljivosti ili slabosti u mišićima, osobito tijekom prvih mjeseci liječenja i kod povišenja doze jednog od ta dva lijeka.

Osim toga, u ovom je ispitivanju incidencija miopatije iznosila približno 0,24% u kineskih bolesnika na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg u usporedbi s 1,24% u kineskih bolesnika na simvastatinu u dozi od 40 mg ili ezetimibu/simvastatinu u dozi od 10/40 mg primijenjenih istodobno s nikotinatnom kiselinom/laropirantom s prilagođenim otpuštanjem u dozi od 2000 mg/40 mg. Iako su Kinezi bili jedina azijska populacija procijenjena u ovom kliničkom ispitivanju, zbog veće incidencije miopatije u bolesnika kineskog nego u ne-kineskog porijekla, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka INEGY s hipolipemičkim dozama niacina (nikotinatne kiseline) (≥ 1 g/dan) u bolesnika azijskog porijekla.

Acipimoks je strukturno sličan niacinu. Iako acipimoks nije bio ispitan, rizik od toksičnih učinaka na mišiće može biti sličan onome niacina.

Istodobna primjena lijeka INEGY u dozama višim od 10/20 mg na dan i amiodarona, amlodipina, verapamila ili diltiazema mora se izbjegavati. U bolesnika s HoFH-om, istodobna primjena lijeka INEGY u dozama višim od 10/40 mg na dan s lomitapidom mora se izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.5.).

Bolesnici koji uzimaju druge lijekove s umjerenim inhibitornim učinkom na CYP3A4 u terapijskim dozama istodobno s lijekom INEGY, osobito višim dozama lijeka INEGY, mogu imati povišen rizik od miopatije. Kad se INEGY primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (lijekovi koji povećavaju AUC približno 2 do 5 puta), možda će biti potrebna prilagodba doze. Za određene umjerene CYP3A4 inhibitore, npr. diltiazem, preporuča se maksimalna doza od 10/20 mg lijeka INEGY (vidjeti dio 4.2.).

Simvastatin je supstrat efluksnog prijenosnika proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP). Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju BCRP (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije; stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze simvastatina ovisno o dozi koja je propisana. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira sa simvastatinom nije bila ispitivana; međutim, **doza lijeka INEGY u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir i grazoprevir ne smije biti veća od 10/20 mg na dan** (vidjeti dio 4.5.).

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti istodobne primjene lijeka INEGY i fibrata. Rizik od razvoja miopatije povećan je kod istodobne primjene simvastatina i fibrata (osobito gemfibrozila). Stoga je istodobna primjena lijeka INEGY i gemfibrozila kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.), a istodobna primjena s drugim fibratima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Daptomicin

Uz istodobnu primjenu inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina i ezetimiba/simvastatina) i daptomicina, prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize. Prilikom propisivanja inhibitora HMG-CoA reduktaze s daptomicinom potreban je oprez budući da oba lijeka mogu uzrokovati miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se daju sami. U bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka INEGY, osim ako je korist od istodobne primjene veća od rizika. Provjerite informacije o lijeku za daptomicin kako biste dobili dodatne informacije o ovoj potencijalnoj interakciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom i ezetimibom/simvastatinom), kao i za dodatne naputke vezano uz nadzor bolesnika. (Vidjeti dio 4.5.).

Miastenija gravis i okularna miastenija

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8.). Primjenu lijeka INEGY potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Jetreni enzimi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima su bolesnici istodobno primali ezetimib i simvastatin, zabilježeno je uzastopno povišenje vrijednosti transaminaza ($\geq 3 \times \text{GGN}$) (vidjeti dio 4.8.).

U ispitivanju IMPROVE-IT, 18 144 bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi bilo je randomizirano u skupinu koja je primala INEGY 10/40 mg na dan ($n = 9067$) ili u skupinu koja je primala simvastatin 40 mg na dan ($n = 9077$). Tijekom razdoblja praćenja s medijanom od 6,0 godina, incidencija uzastopno povišenih transaminaza ($\geq 3 \times \text{GGN}$) iznosila je 2,5% za INEGY i 2,3% za simvastatin (vidjeti dio 4.8.).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem je više od 9000 bolesnika s kroničnom bolešću bubrega bilo randomizirano da primaju INEGY u dozi od 10/20 mg na dan ($n = 4650$) ili placebo ($n = 4620$) (medijan praćenja: 4,9 godina), incidencija uzastopno povišenih vrijednosti transaminaza ($> 3 \times \text{GGN}$) bila je 0,7% za INEGY i 0,6% za placebo (vidjeti dio 4.8.).

Preporučuje se napraviti pretrage funkcije jetre prije početka liječenja lijekom INEGY te tijekom liječenja prema kliničkoj procjeni. U bolesnika u kojih se doza titrira do 10/80 mg mora se napraviti dodatna pretraga prije titriranja, 3 mjeseca nakon titriranja na dozu od 10/80 mg i periodično nakon toga (npr. svakih 6 mjeseci) tijekom prve godine liječenja. Posebna pozornost mora se posvetiti bolesnicima u kojih se jave povišene vrijednosti transaminaza; u tih se bolesnika mora odmah ponoviti mjerenje enzima i potom ih raditi češće nego u drugih bolesnika. U slučaju daljnjeg porasta vrijednosti transaminaza, osobito ako porastu $3 \times$ iznad GGN i ostanu trajno povišene, liječenje lijekom INEGY mora se prekinuti. Potrebno je imati na umu da ALT može potjecati i iz mišića, pa stoga povećanje ALT zajedno s kreatin kinazom može ukazivati na miopatiju (vidjeti gore, *Miopatija/Rabdomioliza*).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi zatajenja jetre sa i bez smrtnog ishoda u bolesnika koji su uzimali statine, uključujući simvastatin. Ako tijekom liječenja lijekom INEGY nastupi ozbiljno oštećenje jetre s kliničkim simptomima i/ili hiperbilirubinemijom ili žuticom, odmah prekinite liječenje. Ako se ne pronađe druga etiologija, nemojte ponovno započeti liječenje lijekom INEGY.

Lijek INEGY mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju znatne količine alkohola.

Oštećenje funkcije jetre

Kako nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, u tih se bolesnika ne preporučuje primjena lijeka INEGY (vidjeti dio 5.2.).

Šećerna bolest

Neki dokazi pokazuju da statini kao klasa lijekova podižu razinu glukoze u krvi i u nekih bolesnika, s visokim rizikom od šećerne bolesti u budućnosti, mogu dovesti do razine hiperglikemije kod koje je primjereno službeno primijeniti liječenje šećerne bolesti. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika statinima veće je od ovog rizika i stoga to ne bi trebalo biti razlog za prekid liječenja statinima. Rizične bolesnike (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba klinički i biokemijski nadzirati sukladno nacionalnim smjernicama.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost ezetimiba primijenjenog istodobno sa simvastatinom u bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom procijenjena je u kontroliranom kliničkom ispitivanju u adolescentnih mladića (Tannerov stupanj II ili veći) i djevojaka koje su imale menarhe prije najmanje godinu dana.

U tom ograničenom kontroliranom ispitivanju općenito nije bilo primjetnog učinka na rast ili spolno sazrijevanje u adolescentnih mladića i djevojaka, kao niti ikakvog učinka na trajanje menstrualnog ciklusa u djevojaka. Međutim, nisu ispitani učinci ezetimiba na rast i spolno sazrijevanje kod liječenja koje traje dulje od 33 tjedna (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba primijenjenog istodobno sa simvastatinom u dozama višima od 40 mg na dan nisu ispitane u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina.

Ezetimib nije ispitan u bolesnika mlađih od 10 godina ili djevojčica koje još nisu dobile menstruaciju (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Nije ispitan dugotrajni utjecaj terapije ezetimibom u bolesnika mlađih od 17 godina na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

Fibrati

Nisu utvrđena sigurnost i djelotvornost istodobne primjene ezetimiba i fibrata (vidjeti gore i dijelove 4.3. i 4.5.).

Antikoagulansi

Ako se lijek INEGY dodaje terapiji varfarinom, drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, nužno je na odgovarajući način pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) (vidjeti dio 4.5.).

Intersticijska bolest pluća

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća tijekom liječenja nekim statinima, uključujući i simvastatin, osobito kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Znakovi mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, smanjenje tjelesne težine i vrućica). Ako se sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, liječenje lijekom INEGY mora se prekinuti.

Pomoćne tvari

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

INEGY sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Više mehanizama može doprinijeti potencijalnim interakcijama s inhibitorima HMG Co-a reduktaze. Lijekovi ili biljni pripravci koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili puteve prijenosa (npr. OATP1B) mogu povisiti koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi te mogu dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Provjerite informacije o lijeku za sve lijekove koji se istodobno primjenjuju kako biste dobili dodatne informacije o njihovim potencijalnim interakcijama sa simvastatinom i/ili njihovom potencijalu da izmijene enzime ili prijenosnike, te mogućnosti prilagodbe doze ili terapijskog režima.

Farmakodinamičke interakcije

Interakcije s hipolipemicima koji mogu uzrokovati miopatiju kada se primjenjuju sami

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, povećan je kod istodobne primjene simvastatina i fibrata. Osim toga, simvastatin stupa u farmakokinetičku interakciju s gemfibrozilom koja dovodi do povišenja koncentracije simvastatina u plazmi (vidjeti niže *Farmakokinetičke interakcije* i dijelove 4.3. i 4.4.). Rijetki slučajevi razvoja miopatije/rabdomiolize bili su povezani s istodobnom primjenom simvastatina i hipolipemičkih doza niacina (≥ 1 g/dan) (vidjeti dio 4.4.).

Fibrati mogu povećati izlučivanje kolestrola u žuč i tako dovesti do razvoja kolelitijaze. U pretkliničkim ispitivanjima na psima, ezetimib je povećao kolesterol u žuči žučne vrećice (vidjeti dio 5.3.). Premda važnost ovog pretkliničkog nalaza za ljude nije poznata, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka INEGY i fibrata (vidjeti dio 4.4.).

Farmakokinetičke interakcije

Preporuke za propisivanje lijekova koji ulaze u interakciju sažeto su prikazane u sljedećoj tablici (dodatni podaci navedeni su u tekstu; također vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.4.).

Interakcije lijekova povezane s povećanim rizikom za razvoj miopatije/rabdomiolize

Lijekovi koji ulaze u interakcije	Preporuke za propisivanje
Potentni inhibitori CYP3A4, npr. Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori HIV proteaze (npr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicirana primjena s lijekom INEGY
Drugi fibrati Fusidatna kiselina	Ne preporučuje se primjena s lijekom INEGY
Niacin (nikotinatna kiselina) (≥ 1 g/dan)	Ne preporučuje se primjena s lijekom INEGY u bolesnika azijskog porijekla
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Niacin (≥ 1 g/dan) Elbasvir Grazoprevir	Doza lijeka INEGY ne smije biti viša od 10/20 mg na dan
Lomitapid	U bolesnika s HoFH-om dnevna doza lijeka INEGY ne smije biti viša od 10/40 mg.
Daptomicin	U bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka INEGY, osim ako je korist od istodobne primjene veća od rizika (vidjeti dio 4.4.)
Tikagrelor	Ne preporučuju se doze lijeka INEGY veće od 10/40 mg na dan.
Sok od grejpa	Izbjegavati sok od grejpa tijekom liječenja lijekom INEGY

Učinci drugih lijekova na INEGY

Ezetimib/simvastatin

Niacin: U ispitivanju na 15 zdravih odraslih ispitanika, istodobna primjena lijeka INEGY (10/20 mg na dan kroz 7 dana) dovela je do malog povećanja prosječne površine ispod krivulje koncentracije (AUC) niacina (22%) i nikotinurinske kiseline (19%) koji su bili primjenjeni u obliku NIASPAN tableta s produljenim oslobađanjem (1000 mg tijekom 2 dana i 2000 mg tijekom 5 dana nakon nemasnog doručka). U istom je ispitivanju istodobna primjena NIASPAN tableta blago povisila prosječni AUC ezetimiba (9%), ukupnog ezetimiba (26%), simvastatina (20%) i simvastatinske kiseline (35%) (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Interakcije lijekova s višim dozama simvastatina nisu ispitivane.

Ezetimib

Antacidi: Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije utjecala na njegovu bioraspoloživost. Ovako smanjena apsorpcija ne smatra se klinički značajnom.

Kolestiramin: Istodobna primjena kolestiramina smanjila je prosječnu površinu ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Dodatno sniženje LDL kolesterola zbog dodavanja lijeka INEGY kolestiraminu može biti umanjeno zbog njihove interakcije (vidjeti dio 4.2.).

Ciklosporin: U ispitivanju koje je uključilo osam bolesnika nakon presađivanja bubrega s klirensom kreatinina >50 ml/min na stabilnoj dozi ciklosporina, jednokratna primjena ezetimiba u dozi od 10 mg povećala je prosječni AUC ukupnog ezetimiba 3,4 puta (raspon: 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugog ispitivanja koja je primala samo ezetimib (n = 17). U drugom je pak ispitivanju bolesnik s presađenim bubregom i teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, imao 12 puta veću koncentraciju ukupnog ezetimiba od kontrolnih ispitanika koji su primali samo ezetimib. U ukriženom kliničkom ispitivanju kroz dva razdoblja u 12 zdravih ispitanika, svakodnevna primjena ezetimiba u dozi od 20 mg tijekom 8 dana i jednokratna primjena doze od 100 mg ciklosporina 7. dana dovela je do prosječnog povećanja AUC-a ciklosporina od 15% (raspon: od 10% smanjenja do 51% povećanja) u usporedbi s jednokratnom primjenom samo ciklosporina u dozi od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobne primjene ezetimiba na ekspoziciju ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom. Istodobna primjena lijeka INEGY i ciklosporina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Fibrati: Istodobna primjena fenofibrata ili gemfibrozila povisila je koncentraciju ukupnog ezetimiba za otprilike 1,5 puta, odnosno 1,7 puta. Premda se ova povišenja ne smatraju klinički značajnima, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka INEGY i fibrata (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Simvastatin

Simvastatin je supstrat citokroma P450 3A4. Potentni inhibitori citokroma P450 3A4 povećavaju rizik od razvoja miopatije i rhabdomiolize time što povećavaju inhibitornu aktivnost HMG-CoA reduktaze u plazmi u vrijeme liječenja simvastatinom. Ovi inhibitori uključuju itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitore HIV proteaze (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon i lijekove koji sadrže kobicistat. Istodobna primjena s itraconazolom dovela je do porasta ekspozicije simvastatinskoj kiselini (aktivni beta-hidroksilna kiselina metabolit) više od 10 puta. Telitromicin je doveo do porasta ekspozicije simvastatinskoj kiselini 11 puta.

Zbog toga je kontraindicirana istodobna primjena s itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima HIV proteaze (npr. nelfinavirom), boceprevirom, telaprevirom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom i lijekovima koji sadrže kobicistat, kao i s gemfibrozilom, ciklosporinom i danazolom (vidjeti dio 4.3.). Ako je liječenje potentnim inhibitorima CYP3A4 (lijekovima koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) neizbježno, za njegova trajanja mora se prekinuti uzimanje lijeka INEGY (i razmotriti primjenu nekog drugog statina). Nužan je oprez kod istodobne primjene lijeka INEGY s određenim lijekovima koji su manje potentni inhibitori CYP3A4: flukonazol, verapamil ili diltiazem (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Tikagrelor: Istodobna primjena tikagrelora i simvastatina povećala je C_{max} i AUC simvastatina za 81% odnosno 56%, kao i C_{max} i AUC simvastatinske kiseline za 64% odnosno 52%, uz nekoliko pojedinačnih povećanja za 2 do 3 puta. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina koje premašuju 40 mg na dan mogla bi izazvati nuspojave simvastatina i stoga je treba odvagati u odnosu na moguće koristi. Simvastatin nije utjecao na plazmatske razine tikagrelora. Ne preporučuje se istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina većima od 40 mg.

Flukonazol: Prijavljeni su rijetki slučajevi rabdomiolize povezani s istodobnom primjenom simvastatina i flukonazola (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin: Istodobna primjena ciklosporina i lijeka INEGY povećava rizik od razvoja miopatije/rabdomiolize; stoga je primjena s ciklosporinom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Premda mehanizam još nije u potpunosti razjašnjen, pokazalo se da ciklosporin povećava AUC inhibitora HMG-CoA reduktaze. Povećanje AUC-a simvastatinske kiseline vjerojatno je, barem djelomično, posljedica inhibicije enzima CYP3A4 i/ili OATP1B1.

Danazol: Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene danazola i lijeka INEGY; stoga je primjena s danazolom kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Gemfibrozil: Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline 1,9 puta, vjerojatno zbog inhibicije glukuronidacije i/ili OATP1B1 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Istodobna primjena s gemfibrozilom je kontraindicirana.

Fusidatna kiselina: Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povišen kod istodobne primjene sistemske fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamička ili farmakokinetička ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtno slučajeve) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju. Istodobna primjena ove kombinacije može prouzročiti povišene koncentracije oba lijeka u plazmi.

Ako je liječenje sistemskom fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje lijekom INEGY treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. **Vidjeti i dio 4.4.**

Amiodaron: Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene amiodarona i simvastatina (vidjeti dio 4.4.). U kliničkom je ispitivanju miopatija bila prijavljena u 6% bolesnika koji su primali simvastatin u dozi od 80 mg i amiodaron. Stoga doza lijeka INEGY u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže amiodaron ne smije biti viša od 10/20 mg na dan.

Blokatori kalcijevih kanala:

- *Verapamil:* Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene verapamila i simvastatina u dozi od 40 mg ili 80 mg (vidjeti dio 4.4.). U farmakokinetičkom ispitivanju, istodobna primjena simvastatina i verapamila povisila je ekspoziciju simvastatinskoj kiselinu 2,3 puta, što je vjerojatno djelomično bila posljedica inhibicije enzima CYP3A4. Stoga doza lijeka INEGY u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže verapamil ne smije biti viša od 10/20 mg na dan.
- *Diltiazem:* Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene diltiazema i simvastatina od 80 mg (vidjeti dio 4.4.). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena diltiazema i simvastatina povisila izloženost simvastatinskoj kiselinu 2,7 puta, najvjerojatnije zbog inhibicije enzima CYP3A4. Stoga doza lijeka INEGY u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže diltiazem ne smije biti viša od 10/20 mg na dan.
- *Amlodipin:* Bolesnici koji uzimaju amlodipin i istodobno se liječe simvastatinom imaju povećan rizik od miopatije. U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena amlodipina povisila ekspoziciju simvastatinskoj kiselinu 1,6 puta. Stoga doza lijeka INEGY u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže amlodipin ne smije biti viša od 10/20 mg na dan.

Lomitapid: Rizik od miopatije i rabdomiolize može biti povećan kod istodobne primjene lomitapida sa simvastatinom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Stoga, u bolesnika s HoFH-om, doza lijeka INEGY ne smije biti viša od 10/40 mg na dan u bolesnika koji istodobno primaju lijek s lomitapidom.

Umjereno potentni inhibitori enzima CYP3A4: Bolesnici koji uzimaju druge lijekove koji imaju umjereno inhibitorno djelovanje na enzim CYP3A4 istodobno s lijekom INEGY, osobito višim dozama lijeka INEGY, mogu imati povišen rizik od miopatije (vidjeti dio 4.4.).

Inhibitori transportnog proteina OATP1B1: Simvastatinska kiselina supstrat je transportnog proteina OATP1B1. Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju transportni protein OATP1B1 može dovesti do povećane koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Inhibitori proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP): Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju BCRP, uključujući lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, može dovesti do povećanja koncentracije simvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Sok od grejpa: Sok od grejpa inhibira citokrom P450 3A4. Istodobna primjena simvastatina s velikim količinama soka od grejpa (više od 1 litre na dan) povisila je ekspoziciju simvastatinskoj kiselini 7 puta. Kada se sok od grejpa uzimao samo ujutro u količini od 240 ml, a simvastatin navečer, ekspozicija je bila povišena 1,9 puta. Zbog toga se mora izbjegavati uzimanje soka od grejpa tijekom liječenja lijekom INEGY.

Kolhicin: Prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize kod istodobne primjene kolhicina i simvastatina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Savjetuje se pomni klinički nadzor bolesnika koji uzimaju ovu kombinaciju lijekova.

Rifampicin: Budući da je rifampicin potentni induktor enzima CYP3A4, u bolesnika koji dugotrajno uzimaju terapiju rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze) može doći do gubitka djelotvornosti simvastatina. U farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih ispitanika, površina ispod krivulje koncentracije simvastatinske kiseline u plazmi (AUC) smanjila se za 93% kod istodobne primjene rifampicina.

Niacin: Opaženi su slučajevi miopatije/rabdomiolize kad se simvastatin primjenjivao istodobno s hipolipemičkim dozama niacina (≥ 1 g/dan) (vidjeti dio 4.4.).

Daptomicin: Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan pri istodobnoj primjeni inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina i ezetimiba/simvastatina) i daptomicina (vidjeti dio 4.4.).

Učinci lijeka INEGY na farmakokinetiku drugih lijekova

Ezetimib

U pretkliničkim se ispitivanjima pokazalo da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji sudjeluju u metabolizmu lijekova. Nisu zabilježene klinički značajne interakcije između ezetimiba i lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaze.

Antikoagulansi: U kliničkom ispitivanju u 12 zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajnog učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava o povećanju međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika liječenih varfarinom ili fluindionom kojima je bio dodan ezetimib. Pri započinjanju liječenja lijekom INEGY u bolesnika koji primaju varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, nužno je na odgovarajući način pratiti INR (vidjeti dio 4.4.).

Simvastatin

Simvastatin nema inhibicijski učinak na citokrom P450 3A4. Stoga se ne očekuje da će utjecati na koncentraciju u plazmi drugih lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 3A4.

Peroralni antikoagulansi: Tijekom dva klinička ispitivanja, jednog u zdravih dobrovoljaca, a drugog u bolesnika s hiperkolesterolemijom, simvastatin je u dozi od 20 mg do 40 mg na dan umjereno

pojačavao djelovanje kumarinskih antikoagulanasa: protrombinsko vrijeme, mjereno kao međunarodni normalizirani omjer (INR), povećalo se od početne vrijednosti 1,7 na 1,8 u zdravih dobrovoljaca, odnosno sa 2,6 na 3,4 u bolesnika uključenih u ispitivanje. Vrlo su rijetko bili prijavljeni slučajevi povećanja INR-a. U bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse, protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka liječenja lijekom INEGY i nakon toga dovoljno često u ranoj fazi liječenja kako ne bi došlo do značajne promjene protrombinskog vremena. Jednom kad se ustanovi stabilno protrombinsko vrijeme, treba ga nadzirati u vremenskim intervalima koji su u skladu s preporukama za bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Isti postupak treba ponoviti u slučaju promjene doze ili prekida liječenja lijekom INEGY. Liječenje simvastatinom nije bilo povezano s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ateroskleroza je kronični proces i u pravilu prekid liječenja hipolipemicima tijekom trudnoće ne bi trebao značajnije utjecati na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

INEGY

INEGY je kontraindiciran tijekom trudnoće. Nema raspoloživih kliničkih podataka o primjeni lijeka INEGY u trudnoći. Ispitivanja kombinirane primjene na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Simvastatin

Sigurnost primjene simvastatina u trudnica nije utvrđena. Do sada nije provedeno kontrolirano kliničko ispitivanje primjene simvastatina u trudnica. Prijavljeni su rijetki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon intrauterine ekspozicije inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Međutim, u prospektivnom praćenju otprilike 200 trudnoća izloženih simvastatinu ili drugom strukturno sličnom inhibitoru HMG-CoA reduktaze tijekom prvog tromjesečja, učestalost kongenitalnih anomalija bila je slična onoj zabilježenoj u općoj populaciji. Ovaj broj praćenih trudnoća statistički je bio dovoljan da se isključi porast kongenitalnih anomalija od 2,5 puta ili veći u odnosu na uobičajenu incidenciju kongenitalnih anomalija u općoj populaciji.

Premda nema dokaza da se incidencija urođenih anomalija u djece bolesnika koji su primali simvastatin ili drugi strukturno sličan inhibitor HMG-CoA reduktaze razlikuje od one zabilježene u općoj populaciji, uzimanje simvastatina u trudnoći može u fetusa smanjiti razinu mevalonata koji je prekursor u biosintezi kolesterola. Zbog navedenog, INEGY ne smiju uzimati žene koje su trudne, planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne. Liječenje lijekom INEGY mora se prekinuti za cijelog trajanja trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3.).

Ezetimib

Nema raspoloživih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba u trudnoći.

Dojenje

INEGY je kontraindiciran tijekom dojenja. Ispitivanja u štakora pokazala su da se ezetimib izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuju li se djelatne tvari lijeka INEGY u majčino mlijeko kod ljudi (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Ezetimib

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije imao utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

Simvastatin

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima simvastatina na plodnost u ljudi. Simvastatin nije imao utjecaja na plodnost mušjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima treba imati na umu da je kod primjene ovoga lijeka bila prijavljena omaglica.

4.8. Nuspojave

Sigurnost lijeka INEGY (ili istodobne primjene ezetimiba i simvastatina u dozama koje odgovaraju dozama u lijeku INEGY) bila je ispitana u kliničkim ispitivanjima u približno 12 000 bolesnika.

Nuspojave navedene u nastavku opažene su u kliničkim ispitivanjima lijeka INEGY među bolesnicima liječenima lijekom INEGY (n = 2404) i uz incidenciju veću nego kod primjene placeba (n = 1340) te među bolesnicima liječenima lijekom INEGY (n = 9595) i uz incidenciju veću nego kod primjene samo statina (n = 8883) u kliničkim ispitivanjima ezetimiba ili simvastatina i/ili su prijavljene kod primjene lijeka INEGY, ezetimiba ili simvastatina nakon njihova stavljanja u promet. Nuspojave su navedene u Tablici 1 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Nuspojave su navedene prema sljedećim skupinama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), uključujući izolirane slučajeve, i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1
Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	trombocitopenija, anemija
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko	anafilaksija
Nepoznato	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često	poremećaj spavanja, nesanica
Nepoznato	depresija
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	omaglica, glavobolja, parestezija
Nepoznato	periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, miastenija gravis
Poremećaji oka	
Rijetko	zamagljen vid, poremećaj vida
Nepoznato	okularna miastenija
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	navala vrućine, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Nepoznato	kašalj, dispneja, intersticijska bolest pluća (vidjeti dio 4.4.)

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava
Učestalost	
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, flatulencija, mučnina, povraćanje, distenzija abdomena, proljev, suha usta, gastroezofagealna refluksna bolest
Nepoznato	konstipacija, pankreatitis, gastritis
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	hepatitis/žutica, zatajivanje jetre sa smrtnim ishodom ili bez njega, kolelitijaza, kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	pruritus, osip, urtikarija
Vrlo rijetko	lihenoidne erupcije uzrokovane lijekom
Nepoznato	alopecija, multififormni eritem, angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	mialgija
Manje često	artralgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, nelagoda u mišićima i kostima, bol u vratu, bol u ekstremitetu, bol u leđima, bol u mišićima i kostima
Vrlo rijetko	ruptura mišića
Nepoznato	mišićni grčevi, miopatija* (uključujući miozitis), rabdomioliza praćena akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega (vidjeti dio 4.4.), tendinopatija koja je ponekad praćena rupturom kao komplikacijom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija**
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Vrlo rijetko	ginekomastija
Nepoznato	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	astenija, bol u prsištu, umor, malaksalost, periferni edem
Nepoznato	bol
Pretrage	
Često	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a, povišene vrijednosti kreatin kinaze u krvi
Manje često	povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze, povišen internacionalni normalizirani omjer, prisutnost proteina u mokraći, smanjena tjelesna težina
Nepoznato	povišene vrijednosti alkalne fosfataze, odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije

* U jednom je kliničkom ispitivanju miopatija bila česta u bolesnika liječenih simvastatinom u dozi od 80 mg na dan u odnosu na bolesnike liječene dozom od 20 mg na dan (1,0% naspram 0,02%) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

** Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (engl. *immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM), koja je jedna vrsta autoimune miopatije. Kliničke karakteristike IMNM-a su dugotrajna slabost proksimalnih mišića i povišene serumske vrijednosti kreatin kinaze koje su perzistentne unatoč prekidi liječenja statinima, nalaz mišićne biopsije koji pokazuje nekrotizirajuću miopatiju bez značajne upale te poboljšanje uz liječenje imunosupresivima (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u adolescentnih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (n = 248), primijećeno je povišenje ALT i/ili AST ($\geq 3 \times$ GGN, uzastopno) u 3% (4 bolesnika) bolesnika koji su uzimali ezetimib/simvastatin i 2% (2 bolesnika) u skupini koja je primala monoterapiju simvastatinom; CPK je bio povišen ($\geq 10 \times$ GGN) u 2% (2 bolesnika) u prvoj skupini i 0% u drugoj skupini. Nije prijavljen niti jedan slučaj miopatije.

Ovo ispitivanje nije bilo prikladno za usporedbu rijetkih nuspojava.

Bolesnici s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi

U ispitivanju IMPROVE-IT (vidjeti dio 5.1.), koje je uključilo 18 144 bolesnika liječenih ili lijekom INEGY 10/40 mg (n = 9067; od čega je u njih 6% doza lijeka INEGY povišena na 10/80 mg) ili simvastatinom 40 mg (n = 9077; od čega je u njih 27% doza simvastatina bila povišena na 80 mg), sigurnosni profili bili su slični tijekom razdoblja praćenja s medijanom od 6,0 godina. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 10,6% u bolesnika liječenih lijekom INEGY i 10,1% u bolesnika liječenih simvastatinom. Incidencija miopatije bila je 0,2% za INEGY i 0,1% za simvastatin, gdje je miopatija bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN ili CK ≥ 5 i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja. Incidencija rhabdomiolize iznosila je 0,1% za INEGY i 0,2% za simvastatin, gdje je rhabdomioliza bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN s dokazanim oštećenjem funkcije bubrega, ≥ 5 puta GGN i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja s dokazanim oštećenjem funkcije bubrega ili CK $\geq 10 000$ IU/l bez dokazanog oštećenja funkcije bubrega. Incidencija uzastopno povišenih transaminaza ($\geq 3 \times$ GGN) iznosila je 2,5% za INEGY i 2,3% za simvastatin (vidjeti dio 4.4.). Nuspojave povezane sa žučnim mjehurom bile su prijavljene u 3,1% bolesnika koji su primali INEGY naspram 3,5% bolesnika koji su primali simvastatin. Incidencija hospitalizacije zbog kolecistektomije iznosila je 1,5% u obje terapijske skupine. Rak (definiran kao bilo koja nova zloćudna tvorevina) je bio dijagnosticiran tijekom kliničkog ispitivanja u 9,4% odnosno 9,5% bolesnika.

Bolesnici s kroničnom bolešću bubrega

U ispitivanju zaštite srca i bubrega (ispitivanju SHARP) (vidjeti dio 5.1.), koje je uključilo više od 9000 bolesnika liječenih lijekom INEGY u dozi od 10/20 mg na dan (n = 4650) ili placebo (n = 4620), sigurnosni profili bili su usporedivi tijekom medijana praćenja od 4,9 godina. U tom su ispitivanju bile zabilježene samo ozbiljne nuspojave i prekidi liječenja zbog nekog štetnog događaja. Stope prekida liječenja zbog štetnih događaja bile su usporedive (10,4% u bolesnika liječenih lijekom INEGY, 9,8% u bolesnika liječenih placebo). Incidencija miopatije/rhabdomiolize bila je 0,2% u bolesnika liječenih lijekom INEGY i 0,1% u bolesnika liječenih placebo. Uzastopno povišene vrijednosti transaminaza ($>3 \times$ GGN) nastale su u 0,7% bolesnika liječenih lijekom INEGY u usporedbi s 0,6% bolesnika liječenih placebo (vidjeti dio 4.4.). U tom ispitivanju nije bilo statistički značajnog povećanja incidencije prethodno definiranih štetnih događaja, uključujući rak (9,4% za INEGY, 9,5% za placebo), hepatitis, kolecistektomiju ili komplikacije zbog žučnih kamenaca ili pankreatitisa.

Laboratorijske vrijednosti

U ispitivanjima istodobne primjene, učestalost klinički važnih povišenja koncentracije serumskih transaminaza (ALT-a i/ili AST-a $\geq 3 \times$ GGN, uzastopno) iznosila je 1,7% u bolesnika liječenih lijekom INEGY. Ta su povišenja uglavnom bila bez simptoma, nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti su se vratile na početne nakon prekida ili nakon nastavka liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Klinički značajna povišenja CK ($\geq 10 \times$ GGN) bila su primijećena u 0,2% bolesnika koji su primali lijek INEGY.

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Rijetko je bio prijavljen jasni sindrom preosjetljivosti koji je uključivao neke od sljedećih simptoma: angioedem, sindrom sličan lupusu, reumatičnu polimialgiju, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopeniju, eozinofiliju, ubranu sedimentaciju eritrocita, artritis i artralgiiju, urtikariju, reakciju fotoosjetljivosti, pireksiju, crvenilo uz osjećaj vrućine, dispneju i malaksalost.

Povišenja razine HbA1c i glukoze u serumu natašte zabilježena su uz statine, uključujući simvastatin.

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko je zabilježeno kognitivno oštećenje (npr. gubitak pamćenja, zaboravljivost, amnezija, narušeno pamćenje, smetenost) povezano s primjenom statina, uključujući simvastatin. Zabilježeni slučajevi općenito nisu bili ozbiljni i bili su reverzibilni nakon prekida primjene statina, uz raznolika vremena do nastupa simptoma (1 dan do više godina) i povlačenja simptoma (medijan od 3 tjedna).

Sljedeće nuspojave bile su prijavljene uz primjenu nekih statina:

- poremećaji spavanja, uključujući noćne more
- poremećaj spolne funkcije
- šećerna bolest: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

INEGY

U slučaju predoziranja moraju se primijeniti simptomatske i suportivne mjere. U ispitivanjima akutne, peroralne toksičnosti miševi i štakori dobro su podnosili ezetimib (1000 mg/kg) istodobno primjenjen sa simvastatinom (1000 mg/kg). Kod ovih životinja nisu bili zabilježeni klinički znakovi toksičnosti. Procijenjena oralna LD₅₀ i za ezetimib i za simvastatin u obje vrste bila je ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima u 15 zdravih ispitanika koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg na dan u trajanju do 14 dana i u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg na dan u trajanju do 56 dana ezetimib se općenito dobro podnosio. Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja; većina ih nije bila povezana sa štetnim neželjenim učincima. Prijavljeni neželjeni učinci nisu bile ozbiljne prirode. Kod životinja nije zapažen toksičan učinak nakon jednokratne primjene ezetimiba u dozi od 5000 mg/kg štakorima i miševima, odnosno od 3000 mg/kg psima.

Simvastatin

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja, a najveća primijenjena doza bila je 3,6 g. Svi su se bolesnici oporavili bez posljedica.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori HMG-CoA reduktaze s drugim hipolipemicima, ATK oznaka: C10BA02

INEGY (ezetimib/simvastatin) je hipolipemik koji selektivno inhibira apsorpciju kolesterola i pripadajućih biljnih sterola u crijevima, kao i endogenu sintezu kolesterola.

Mehanizam djelovanja

INEGY

Kolesterol u plazmi posljedica je apsorpcije u crijevima i endogene sinteze. INEGY sadrži ezetimib i simvastatin, dva hipolipemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja. INEGY snižava povišene

razine ukupnoga kolesterola, LDL kolesterola, apolipoproteina B, triglicerida (TG) i ne-HDL kolesterola te podiže razine HDL kolesterola putem inhibicije apsorpcije i sinteze kolesterola.

Ezetimib

Ezetimib inhibira apsorpciju kolesterola u crijevima. Ezetimib je peroralni lijek s mehanizmom djelovanja koji ga razlikuje od drugih lijekova iz skupine hipolipemika (npr. statina, sekvestranata žučnih kiselina [smola], derivata fibrinske kiseline i biljnih stanola). Na molekularnoj razini ezetimib djeluje na nosače sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji su odgovorni za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Ezetimib se veže na resice tankoga crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri, tako da zajedno, različitim mehanizmima djelovanja, ostvaruju komplementarni učinak na sniženje kolesterola. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je u usporedbi s placebom inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%.

Proveden je niz pretkliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba za inhibiciju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola označenog radioaktivnim izotopom ¹⁴C, a da pritom nije utjecao na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola ili liposolubilnih vitamina A i D.

Simvastatin

Nakon peroralne primjene, simvastatin (koji je u obliku inaktivnoga laktona) se u jetri hidrolizira u odgovarajući aktivni oblik beta-hidroksikiseline, koja je potentni inhibitor HMG-CoA reduktaze (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza). Ovaj enzim katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, rani i najsporiji korak u biosintezi kolesterola.

Pokazalo se da simvastatin snižava koncentraciju normalnog i povišenog LDL kolesterola. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL – od engl. *very-low-density lipoprotein*) i razgrađuje se ponajprije putem LDL receptora s visokim afinitetom za LDL. Mehanizam kojim simvastatin snižava LDL može uključivati i snižavanje koncentracije VLDL kolesterola i indukciju LDL receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i pojačane razgradnje LDL kolesterola. Tijekom liječenja simvastatinom također se značajno snižavaju razine apolipoproteina B. Simvastatin, osim toga, umjereno povećava razine HDL kolesterola te smanjuje trigliceride u plazmi. Posljedica spomenutih promjena su sniženi omjeri ukupni/HDL kolesterol i LDL/HDL kolesterol.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, INEGY je u bolesnika s hiperkolesterolemijom značajno snizio ukupni kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B, trigliceride i ne-HDL kolesterol, a povišio HDL kolesterol.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

INEGY je pokazao da smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi.

Ispitivanje "Poboljšano smanjenje ishoda: međunarodno ispitivanje djelotvornosti lijeka Vytorin" (IMPROVE-IT) bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s aktivnom kontrolom u 18 144 bolesnika uključenih unutar 10 dana od hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma (AKS; ili akutni infarkt miokarda [IM] ili nestabilna angina [NA]). Bolesnici su u vrijeme kliničke slike AKS-a imali LDL kolesterol ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) ako nisu uzimali hipolipemičku terapiju ili ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) ako su uzimali hipolipemičku terapiju. Svi su bolesnici randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primili ili INEGY 10/40 mg (n = 9067) ili simvastatin 40 mg (n = 9077) te su praćeni tijekom medijana od 6,0 godina.

Prosječna dob bolesnika bila je 63,6 godina; 76% bili su muškarci, 84% bili su bijele rase i 27% je imalo šećernu bolest. Prosječna vrijednost LDL kolesterola u vrijeme događaja zbog kojeg je bolesnik bio uključen u ispitivanje iznosila je 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u onih na hipolipemičkoj terapiji.

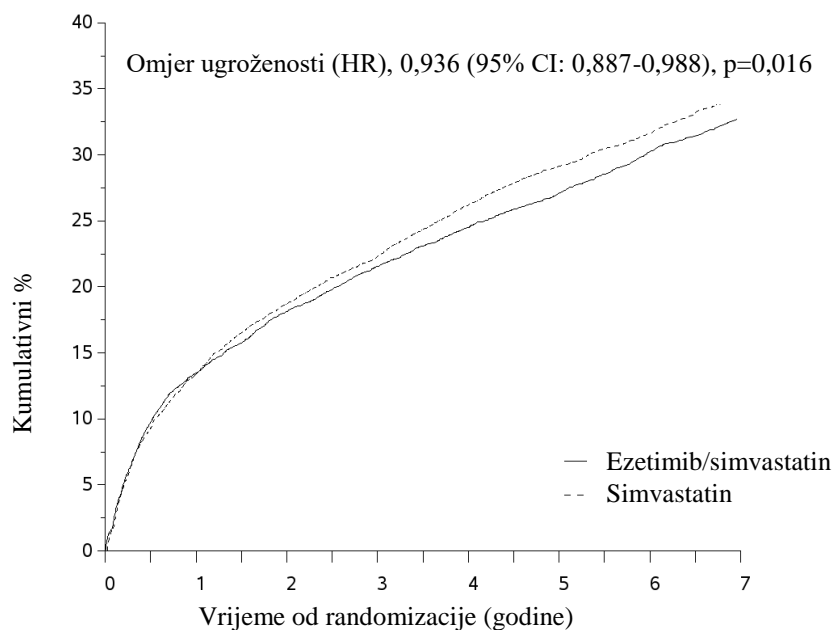
(n = 6390) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u onih koji prethodno nisu uzimali hipolipemičku terapiju (n = 11 594). Prije hospitalizacije zbog AKS događaja, zbog kojeg su bili uključeni u ispitivanje, 34% bolesnika uzimalo je terapiju statinom. Nakon godinu dana, prosječna vrijednost LDL kolesterola u bolesnika koji su i dalje uzimali terapiju iznosila je 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) u skupini koja je primala INEGY i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) u skupini koja je primala monoterapiju simvastatinom. Vrijednosti lipida dobivene su uglavnom za bolesnike koji su ostali na ispitivanoj terapiji.

Primarni kompozitni ishod sastojao se od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja (VKD; definiranog kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, dokumentirana nestabilna angina zbog koje je bila potrebna hospitalizacija ili bilo koji postupak koronarne revaskularizacije proveden najmanje 30 dana nakon randomizirane raspodjele liječenja) i moždanog udara bez smrtnog ishoda. Ispitivanje je pokazalo da liječenje lijekom INEGY povećava korist u vidu smanjenja primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja i moždanog udara bez smrtnog ishoda, u usporedbi s monoterapijom statinom (smanjenje relativnog rizika za 6,4%, p = 0,016). Primarni ishod dogodio se u 2572 od 9067 bolesnika (7-godišnja Kaplan-Meierova [KM] stopa od 32,72%) u skupini koja je primala INEGY i 2742 od 9077 bolesnika (7-godišnja KM stopa od 34,67%) u skupini koja je primala samo simvastatin (vidjeti sliku 1 i tablicu 2). U ovoj skupini visokog rizika ukupna smrtnost nije bila promijenjena (vidjeti tablicu 2).

Primijećena je ukupna korist za sve moždane udare, međutim, u skupini liječenoj kombinacijom ezetimiba i simvastatina u odnosu na monoterapiju simvastatinom, došlo je do malog povećanja hemoragijskog moždanog udara, koje nije bilo značajno (vidjeti tablicu 2). Rizik od hemoragijskog moždanog udara kod istodobne primjene ezetimiba i potentnijih statina nije procijenjen u dugoročnim ispitivanjima.

Terapijski učinak kombinacije ezetimiba i simvastatina općenito je bio dosljedan ukupnim rezultatima u mnogim podskupinama, uključujući podskupine po spolu, dobi, rasi, šećernoj bolesti u anamnezi, početnim razinama lipida, prethodnoj terapiji statinom, prethodnom moždanom udaru i hipertenziji.

Slika 1: Učinak lijeka INEGY na primarni kompozitni ishod koji uključuje kardiovaskularnu smrt, veliki koronarni događaj i moždani udar bez smrtnog ishoda



Ispitanici pod rizikom	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimib/simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tablica 2
Veliki kardiovaskularni događaji po terapijskim skupinama u svih randomiziranih bolesnika u ispitivanju IMPROVE-IT

<u>Ishod</u>	INEGY 10/40 mg ^a (n = 9067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9077)		Omjer ugroženosti (HR) (95% CI)	p- vrijednost
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primarni kompozitni ishod djelotvornosti						
(Kardiovaskularna smrt, veliki koronarni događaji i moždani udar bez smrtnog ishoda)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887-0,988)	0,016
Sekundarni kompozitni ishodi djelotvornosti						
Smrt zbog koronarne bolesti srca, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, hitna koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847-0,983)	0,016
Veliki kardiovaskularni događaj, moždani udar bez smrtnog ishoda, smrt (svi uzroci)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903-0,996)	0,035
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju, bilo kakva revaskularizacija, moždani udar bez smrtnog ishoda	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897-0,996)	0,035
Komponente primarnog kompozitnog ishoda i odabrani ishodi djelotvornosti (prvi nastanak određenog događaja u bilo kojem trenutku)						
Kardiovaskularna smrt	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Veliki koronarni događaj:						
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002

Nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Moždani udar bez smrtnog ishoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Svi moždani udari (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nehemoragijski moždani udar ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemoragijski moždani udar	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Smrt bilo kojeg uzroka	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a U 6% doza ezetimiba/simvastatina bila je povišena na 10/80 mg.

^b U 27% doza simvastatina bila je povišena na 80 mg.

^c Kaplan-Meierova procjena nakon 7 godina.

^d Uključuje ishemijski moždani udar i moždani udar neodređenog tipa.

Primarna hiperkolesterolemija

U dvostruko slijepom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, 240 bolesnika s hiperkolesterolemijom koji su već primali simvastatin kao monoterapiju, a nisu ostvarili sniženje vrijednosti prema državnom programu snižavanja kolesterola (NCEP) (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], ovisno o početnim vrijednostima) nasumično su podijeljeni u skupinu koja je primala 10 mg ezetimiba ili skupinu koja je primala placebo kao dodatak postojećoj terapiji simvastatinom. U bolesnika liječenih simvastatinom koji u početku ispitivanja nisu imali ciljne vrijednosti LDL kolesterola (~80% ispitanika), ciljni LDL kolesterol postignut je u 76% onih koji su dodatno primali ezetimib, što je značajno više od 21,5% ispitanika koji su dodatno primali placebo.

Smanjenje LDL kolesterola kada su ezetimib ili placebo primijenjeni istodobno sa simvastatinom također se značajno razlikovalo (smanjenje od 27% kod primjene ezetimiba odnosno 3% kod primjene placeba). Uz to, ezetimib primijenjen istodobno sa simvastatinom značajno je smanjio ukupni kolesterol, apolipoprotein B i trigliceride u usporedbi s placebo primijenjenim istodobno sa simvastatinom.

U multicentričnom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, 214 bolesnika oboljelih od dijabetesa tipa 2 s prosječnim vrijednostima LDL kolesterola od 2,4 mmol/l (93 mg/dl) koji su primali tijazolidindion (rozigitazon ili pioglitazon) najmanje tri mjeseca, i simvastatin u dozi od 20 mg najmanje šest tjedana, nasumično su raspoređeni u skupinu koja je primala simvastatin u dozi od 40 mg ili u skupinu koja je primala kombinaciju djelatnih tvari koja odgovara INEGY tabletama u dozi 10 mg/20 mg. INEGY 10 mg/20 mg je bio značajno učinkovitiji u daljnjem sniženju LDL kolesterola nego udvostručene doze simvastatina na 40 mg (-21% odnosno 0%), ukupnog kolesterola (-14% odnosno -1%), apolipoproteina B (-14% odnosno -2%) i ne-HDL kolesterola (-20% odnosno -2%) s obzirom na smanjenja zabilježena uz primjenu simvastatina u dozi od 20 mg. Rezultati za HDL kolesterol i trigliceride nisu se značajno razlikovali između dviju skupine. Odabir lijeka iz skupine tijazolidindiona nije utjecao na ove rezultate.

U drugom je multicentričnom dvostruko slijepom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju, u trajanju od 12 tjedana, bila ispitana djelotvornost svih raspoloživih doza lijeka INEGY (od 10/10 mg do 10/80 mg na dan) i odgovarajućih doza simvastatina. Usporedbom bolesnika koji su primali sve doze lijeka INEGY i onih koji su primali sve doze simvastatina, INEGY je bio značajno djelotvorniji u sniženju ukupnoga kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida (vidjeti tablicu 3), kao i apolipoproteina B (-42% odnosno -29%), ne-HDL kolesterola (-49% odnosno -34%) i C-reaktivnog proteina (-33% odnosno -9%). Učinak lijeka INEGY na vrijednosti HDL kolesterola bio je sličan onome simvastatina.

Daljnja analiza je pokazala da je, u usporedbi s placebom, INEGY značajno povisio vrijednosti HDL kolesterola.

Tablica 3

Odgovor na liječenje lijekom INEGY u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (prosječni^a % promjene u odnosu na početne vrijednosti prije liječenja^b)

Liječenje (Dnevna doza)	N	Ukupni kolesterol	LDL kolesterol	HDL kolesterol	Trigliceridi ^a
Objedinjeni podaci (sve doze lijeka INEGY) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Objedinjeni podaci (sve doze simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
INEGY po dozama					
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 po dozama					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Za trigliceride, medijan postotka promjene u odnosu na početne vrijednosti.

^b Početna vrijednost – bez uzimanja hipolipemika.

^c Sve doze lijeka INEGY zajedno (10/10-10/80) značajno su snizile vrijednost ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida u usporedbi sa simvastatinom te značajno povisile vrijednosti HDL kolesterola u usporedbi s placebom.

U slično osmišljenom kliničkom ispitivanju rezultati za sve lipidne parametre bili su podjednaki. Zbirna analiza podataka iz ovih dvaju ispitivanja pokazala je sličan odgovor na liječenje lijekom INEGY u regulaciji lipida u bolesnika čije su vrijednosti triglicerida bile više ili manje od 200 mg/dl.

U multicentričnom dvostruko slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (ENHANCE), 720 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg (n = 357) ili u skupinu koja je primala simvastatin u dozi od 80 mg (n = 363) tijekom 2 godine. Primarni cilj ispitivanja bio je ispitati učinak kombinirane terapije ezetimibom/simvastatinom na debljinu intime medije (IMT) karotidne arterije u odnosu na učinak monoterapije simvastatinom. Značenje ovog zamjenskog biljega za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet još nije dokazano.

Primarni ishod bila je promjena prosječne debljine intime medije izmjerena B-mod ultrazvukom u svih šest segmenata karotide i nije se značajno razlikovala (p = 0,29) između dvije terapijske skupine. U 2 godine trajanja ispitivanja, uz ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg došlo je do povećanja debljine intime medije za 0,0111 mm, a uz primjenu samog simvastatina u dozi od 80 mg došlo je do povećanja debljine intime medije za 0,0058 mm (prosječna debljina intime medije karotide na početku ispitivanja: 0,68 mm odnosno 0,69 mm).

Sníženje LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, apolipoproteina B i triglicerida bilo je značajno veće kod primjene ezetimiba u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg negoli kod primjene simvastatina u dozi od 80 mg. Postotak povišenja vrijednosti HDL kolesterola bio je sličan u obje terapijske skupine. Nuspojave prijavljene uz ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg bile su sukladne njegovom već poznatom sigurnosnom profilu.

INEGY sadrži simvastatin. U dva velika placebo kontrolirana klinička ispitivanja, tzv. Scandinavian Simvastatin Survival Study (simvastatin u dozama 20-40 mg; n = 4444 ispitanika) i tzv. Heart Protection Study (simvastatin u dozi od 40 mg; n = 20 536 ispitanika), ocijenjen je učinak liječenja simvastatinom u bolesnika koji su pod visokim rizikom od koronarnih događaja zbog postojeće koronarne bolesti srca, dijabetesa, bolesti perifernog krvožilja, anamneze moždanog udara ili druge cerebrovaskularne bolesti. Dokazano je da simvastatin smanjuje: rizik od ukupne smrtnosti smanjujući smrt od koronarne bolesti srca; rizik od nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara; potrebu za postupcima koronarne i nekoronarne revaskularizacije.

Ispitivanjem učinkovitosti dodatnog smanjivanja kolesterola i homocisteina (engl. *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine – SEARCH*) procijenjen je učinak liječenja simvastatinom u dozi od 80 mg naspram 20 mg (medijan trajanja praćenja: 6,7 godina) na glavne krvožilne događaje (MVE, koji su uključivali fatalnu koronarnu bolest srca - CHD, nefatalni infarkt miokarda, postupak koronarne revaskularizacije, nefatalni ili fatalni moždani udar, ili postupak revaskularizacije perifernih krvnih žila) u 12 064 bolesnika s infarkt miokarda u anamnezi. Nije bilo značajne razlike u incidenciji glavnih krvožilnih događaja između te dvije skupine, tj. one koja je primala simvastatin u dozi od 20 mg (n = 1553; 25,7%) i one koja je primala simvastatin u dozi od 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Apsolutna razlika u vrijednosti LDL kolesterola između dvije skupine za vrijeme ispitivanja bila je $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sigurnosni profili bili su slični u obje terapijske skupine, osim što je učestalost miopatije bila otprilike 1,0% u bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 80 mg, a 0,02% u bolesnika koji su uzimali simvastatin u dozi od 20 mg. U približno polovici ovih slučajeva miopatija je nastala tijekom prve godine liječenja. Učestalost miopatije tijekom svake sljedeće godine liječenja iznosila je otprilike 0,1%.

Pedijatrijska populacija

U multicentričnom, dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju, 142 dječaka (Tannerov stupanj II i veći) i 106 djevojčica koje su imale menarhe, u dobi od 10 do 17 godina (prosječna dob: 14,2 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HeFH) s početnim vrijednostima LDL kolesterola između 4,1 i 10,4 mmol/l randomizirano je u skupinu koja je primala ezetimib u dozi od 10 mg istodobno sa simvastatinom (u dozi od 10, 20 ili 40 mg) ili u skupinu koja je primala samo simvastatin (u dozi od 10, 20 ili 40 mg) tijekom 6 tjedana, potom ezetimib istodobno s 40 mg simvastatina ili 40 mg samo simvastatina tijekom sljedećih 27 tjedana te na kraju u otvorenom dijelu ispitivanja ezetimib istodobno sa simvastatinom (u dozi od 10 mg, 20 mg ili 40 mg) tijekom 20 tjedana.

U 6. tjednu, istodobno primijenjeni ezetimib i simvastatin (sve doze) značajno su snizili ukupni kolesterol (38% naspram 26%), LDL kolesterol (49% naspram 34%), apolipoproteine B (39% naspram 27%) i ne-HDL kolesterol (47% naspram 33%) u usporedbi sa samim simvastatinom (sve doze). Rezultati su u te dvije terapijske skupine bili slični za trigliceride i HDL kolesterol (-17% naspram -12% odnosno +7% naspram +6%). U 33. tjednu, rezultati su bili sukladni onima iz 6. tjedna i značajno je više bolesnika koji su primali ezetimib i 40 mg simvastatina (62%) postiglo NCEP AAP idealni cilj (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) za LDL kolesterol u usporedbi s onima koji su primali 40 mg simvastatina (25%). U 53. tjednu, na kraju produžetka ispitivanja otvorenog tipa, učinci na lipidne parametre bili su održani.

Djelotvornost i sigurnost istodobne primjene ezetimiba i simvastatina u dozama višim od 40 mg na dan nisu ispitane u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina. Nije ispitana dugotrajna djelotvornost terapije ezetimibom u bolesnika mlađih od 17 godina na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka INEGY u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hiperkolesterolemiji (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)

Provedeno je dvostruko slijepo randomizirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana koje je uključilo bolesnike s kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije. Analizirani su podaci podskupine bolesnika (n = 14) koji su prije početka ispitivanja primali simvastatin u dozi od 40 mg. Povišenje doze simvastatina s 40 na 80 mg (n = 5) dovelo je do smanjenja LDL kolesterola od 13% u odnosu na početnu vrijednost pri primjeni simvastatina od 40 mg. Istodobna primjena ezetimiba i simvastatina koja odgovara dozama lijeka INEGY (10 mg/40 mg te 10 mg/80 mg, zbirni podaci, n = 9) dovela je do smanjenja LDL kolesterola od 23% u odnosu na početnu vrijednost pri primjeni simvastatina od 40 mg. U ispitanika koji su istodobno primali ezetimib i simvastatin u dozama koje odgovaraju lijeku INEGY (10 mg/80 mg, n = 5) smanjenje LDL kolesterola u odnosu na početnu vrijednost pri primjeni simvastatina od 40 mg iznosilo je 29%.

Sprječavanje velikih krvožilnih događaja kod kronične bolesti bubrega (KBB)

Ispitivanje zaštite srca i bubrega (ispitivanje SHARP) bilo je multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje provedeno u 9438 bolesnika s kroničnom bolešću bubrega, od kojih je trećina na početku ispitivanja bila na dijalizi. Ukupno je 4650 bolesnika bilo dodijeljeno u skupinu koja je primala INEGY 10/20, a 4620 u skupinu koja je primala placebo, te su bili praćeni tijekom medijana od 4,9 godina. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 62 godine, 63% bili su muškarci, 72% bijelci, 23% imalo je šećernu bolest, a oni koji nisu bili na dijalizi imali su srednju vrijednost procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) od 26,5 ml/min/1,73 m². Nije bilo kriterija uključivanja s obzirom na lipide. Srednja vrijednost LDL kolesterola na početku bila je 108 mg/dl. Nakon godine dana, uključujući bolesnike koji više nisu uzimali ispitivani lijek, LDL kolesterol bio je snižen za 26% u odnosu na placebo samo pomoću simvastatina od 20 mg te za 38% pomoću lijeka INEGY 10/20 mg.

Primarna usporedba definirana u planu ispitivanja SHARP bila je analiza prema namjeri liječenja "velikih krvožilnih događaja" (VKD; definirani kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili srčana smrt, moždani udar ili bilo koji postupak revaskularizacije) samo u onih bolesnika koji su prvotno bili randomizirani u skupine koje su primale INEGY (n = 4193) odnosno placebo (n = 4191). Sekundarne analize uključile su istu kompozitnu mjeru analiziranu za cijelu kohortu randomiziranu (na početku ispitivanja ili nakon 1 godine) u skupinu koja je primala INEGY (n = 4650) ili skupinu koja je primala placebo (n = 4620), kao i komponente te kompozitne mjere.

Analiza primarnog ishoda pokazala je da je INEGY značajno smanjio rizik od velikih krvožilnih događaja (749 bolesnika s događajima u skupini koja je primala placebo naspram 639 u skupini koja je primala INEGY) uz smanjenje relativnog rizika za 16% (p = 0,001).

Ipak, ovaj ustroj ispitivanja nije omogućio da ezetimib kao monokomponenta zasebno pridonese djelotvornosti da bi značajno smanjio rizik od velikih krvožilnih događaja u bolesnika s KBB.

Pojedine komponente MVE kod svih randomiziranih bolesnika prikazane su u tablici 4. INEGY je značajno smanjio rizik od moždanog udara i bilo kakve revaskularizacije, uz neznačajne brojčane razlike u korist lijeka INEGY za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i srčanu smrt.

Tablica 4
Veliki krvožilni događaji prema terapijskim skupinama u svih randomiziranih bolesnika u ispitivanju SHARP^a

<u>Ishod</u>	<u>INEGY</u> <u>10/20</u> (n = 4650)	<u>Placebo</u> (n = 4620)	<u>Omjer rizika</u> <u>(95% CI)</u>	<u>p-</u> <u>vrijednost</u>
Veliki krvožilni događaji	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Srčana smrt	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Svi moždani udari	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragijski moždani udar	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragijski moždani udar	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Sve revaskularizacije	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Veliki aterosklerotski događaji (VAD) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aAnaliza prema namjeri liječenja svih bolesnika u ispitivanju SHARP randomiziranih u skupinu koja je primala INEGY ili skupinu koja je primala placebo na početku ispitivanja ili nakon 1 godine.

^bVAD; definiran kao kompozit infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarne smrti, nehemoragijskog moždanog udara ili bilo koje revaskularizacije.

Apsolutno smanjenje LDL kolesterola postignuto lijekom INEGY bilo je niže među bolesnicima s nižom početnom vrijednošću LDL kolesterola (< 2,5 mmol/l) i bolesnicima na dijalizi na početku ispitivanja nego u drugih bolesnika, a odgovarajuća smanjenja rizika u te dvije skupine bila su slabija.

Aortalna stenoza

Učinci simvastatina i ezetimiba u liječenju aortalne stenoze (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis – SEAS) ispitani su u multicentričnom dvostruko slijepom placebo kontroliranim kliničkom ispitivanju s medijanom trajanja od 4,4 godine, koje je uključilo 1873 bolesnika s asimptomatskom aortalnom stenozom (AS) utvrđenom na temelju Dopplerom izmjerene vršne brzine protoka kroz aortu u rasponu od 2,5 do 4,0 m/s. Ispitivanje je uključilo samo bolesnike za koje se smatralo da ne trebaju liječenje statinima u svrhu smanjenja rizika od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Bolesnici su bili randomizirani 1:1 u skupinu koja je primala placebo ili skupinu koja je primala ezetimib od 10 mg istodobno sa simvastatinom od 40 mg na dan.

Primarni ishod bio je kompozitna mjera koju su činili veliki kardiovaskularni događaji (MCE) a uključivali su kardiovaskularnu smrt, operaciju zamjene aortalne valvule (AVR), kongestivno zatajenje srca (CHF) kao rezultat progresije aortalne stenoze, nefatalni infarkt miokarda, aortokoronarno premoštenje (CABG), perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), hospitalizaciju zbog nestabilne angine i nehemoragijski moždani udar. Ključni sekundarni ishodi bili su kompozitne mjere sastavljene od podskupina događaja koji su činili primarne točke završetka ispitivanja.

U usporedbi s placebo, ezetimib/simvastatin od 10/40 mg nije doveo do značajnog smanjenja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja (MCE). Primarni ishod bio je utvrđen u 333 bolesnika (35,3%) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i 355 bolesnika (38,2%) u skupini koja je primala placebo (omjer ugroženosti u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin, 0,96; 95% interval pouzdanosti, 0,83 do 1,12; p = 0,59). Zamjena aortalne valvule učinjena je u 267 bolesnika (28,3%) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i u 278 bolesnika (29,9%) u skupini koja je primala placebo (omjer ugroženosti, 1,00; 95% CI, 0,84 do 1,18; p = 0,97). Manje je bolesnika imalo

ishemijski kardiovaskularni događaj u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin (n = 148) nego u skupini koja je primala placebo (n = 187) (omjer ugroženosti, 0,78; 95% CI, 0,63 do 0,97; p = 0,02), uglavnom zbog manjeg broja bolesnika koji su imali operaciju aortokoronarnog premoštenja.

Rak se češće javljao u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin (105 naspram 70, p = 0,01). Kliničko značenje ovog nalaza nije jasno, jer se u većem ispitivanju SHARP ukupni broj bolesnika s pojavom bilo koje vrste raka (438 u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin naspram 439 bolesnika u skupini koja je primala placebo) nije razlikovao. Dodatno, u ispitivanju IMPROVE-IT ukupan broj bolesnika s bilo kojom novom malignom tvorevinom (853 u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin naspram 863 bolesnika u skupini koja je primala simvastatin) nije se značajno razlikovalo pa stoga ispitivanje SHARP ili IMPROVE-IT nije moglo potvrditi nalaz ispitivanja SEAS.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nisu zabilježene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kod istodobne primjene ezetimiba i simvastatina.

Apsorpcija

INEGY

INEGY je bioekvivalentan istodobnoj primjeni ezetimiba i simvastatina.

Ezetimib

Nakon peroralne primjene ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki aktivni fenol glukuronid (ezetimib glukuronid). Prosječna najviša koncentracija ezetimib glukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se za 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati. Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima koji su pogodni za injiciranje.

Istodobna primjena hrane (hrana bogata mastima ili nemasni obroci) nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba nakon peroralne primjene tableta od 10 mg.

Simvastatin

Bioraspoloživost beta-hidroksikiseline, aktivnog oblika simvastatina, u sistemskoj cirkulaciji nakon peroralne primjene lijeka manja je od 5% primjenjene doze, što je u skladu sa snažnim utjecajem prvog prolaska kroz jetru. Glavni metaboliti simvastatina prisutni u ljudskoj plazmi su beta-hidroksikiselina i još četiri druga aktivna metabolita.

Primjena simvastatina neposredno prije obroka (test obrok) nije utjecala na koncentracije aktivnih i ukupnih inhibitora u plazmi u odnosu na vrijednosti izmjerene natašte.

Distribucija

Ezetimib

Ezetimib se veže za proteine ljudske plazme 99,7%, a ezetimib-glukuronid 88% do 92%.

Simvastatin

I simvastatin i beta-hidroksilna kiselina vežu se za proteine ljudske plazme (95%).

Farmakokinetika jednokratne i višekratnih doza simvastatina pokazala je da se lijek ne nakuplja nakon višekratnoga doziranja. U svim je navedenim farmakokinetičkim ispitivanjima najviša koncentracija inhibitora u plazmi bila zabilježena 1,3 do 2,4 sata nakon primjene lijeka.

Biotransformacija

Ezetimib

Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II faze) te se potom izlučuje u žuč. U svih ispitivanih vrsta uočen je minimalan oksidativni metabolizam (reakcija I faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid najvažniji su metaboliti lijeka nađeni u plazmi. Ezetimib čini oko 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnoga lijeka u plazmi. I ezetimib i

ezetimib-glukuronid sporo se uklanjaju iz plazme, a dokazana je i njihova značajna enterohepatička recirkulacija. Poluvijek ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi za oba spoja oko 22 sata.

Simvastatin

Simvastatin se kao inaktivni lakton hidrolizira *in vivo* u odgovarajuću beta-hidroksikiselinu koja je potentni inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; hidroliza je u ljudskoj plazmi vrlo spora.

Simvastatin se u ljudi dobro apsorbira i podložan je snažnom utjecaju prvog prolaska kroz jetru. Prolaz kroz jetru ovisi o njezinoj prokrvljenosti. Jetra je primarno mjesto djelovanja, nakon čega slijedi izlučivanje metabolita u žuč. To je i razlog za malu raspoloživost aktivnoga oblika lijeka u krvotoku.

Poluvijek beta-hidroksikiseline nakon intravenske primjene iznosi u prosjeku 1,9 sati.

Eliminacija

Ezetimib

Nakon peroralne primjene ezetimiba u dozi od 20 mg označenog radioizotopom ^{14}C u ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Naknadno je u razdoblju od 10 dana oko 78% radioaktivnosti pronađeno u fecesu, a oko 11% u mokraći. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi nije se mogla izmjeriti.

Simvastatin

Simvastatinska kiselina ulazi u hepatocite aktivnim prijenosom preko transportera OATP1B1.

Simvastatin je supstrat efluksnog prijenosnika BCRP-a.

Unutar 96 sati od peroralne primjene simvastatina označenog radioizotopom ^{14}C u ljudi oko 13% radioaktivnoga materijala izlučilo se putem mokraće te oko 60% putem fecesa. Količina lijeka u fecesu obuhvaća apsorbirane metabolite izlučene putem žuči te neapsorbirani lijek. Nakon intravenske primjene metabolita beta-hidroksikiseline u prosjeku se tek 0,3% primijenjene doze izlučilo u obliku inhibitora u mokraći.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Apsorpcija i metabolizam ezetimiba u djece i adolescenata (u dobi od 10 do 18 godina) slični su onima u odraslih. S obzirom na ukupan ezetimib, nisu uočene razlike u farmakokinetici između adolescenata i odraslih. Za djecu mlađu od 10 godina nema raspoloživih podataka o farmakokinetici lijeka. Klinička iskustva s djecom i adolescentima uključuju bolesnike s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom ili sitosterolemijom (vidjeti dio 4.2.).

Starije osobe

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su otprilike dvaput više u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) nego u mlađih (u dobi od 18 do 45 godina). Smanjenje LDL kolesterola i sigurnost ezetimiba podjednaki su u mlađih i starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze od 10 mg ezetimiba, prosječni AUC ukupnog ezetimiba u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh broj bodova 5 ili 6) porastao je oko 1,7 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Prvog i posljednjega dana četrnaestodnevnog ispitivanja s višekratnom primjenom ezetimiba (10 mg na dan) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh broj bodova 7-9) srednji AUC ukupnoga ezetimiba bio je oko četiri puta veći od onog u zdravih ispitanika. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh broj bodova >9), u tih se bolesnika ne preporučuje primjenjivati ezetimib (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Ezetimib

Nakon primjene jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolešću bubrega (n = 8; prosječni klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), prosječni AUC ukupnog ezetimiba povećao se otprilike 1,5 puta, u usporedbi s onim u zdravih ispitanika (n = 9) (vidjeti dio 4.2.).

Jedan je bolesnik koji je bio naknadno uključen u ovo ispitivanje (nakon presađivanja bubrega i na različitim lijekovima, uključujući i ciklosporin) imao 12 puta veću koncentraciju ukupnog ezetimiba.

Simvastatin

Nakon primjene jednokratne doze odgovarajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koncentracije ukupnih inhibitora u plazmi porasle su oko dva puta u odnosu na zdrave ispitanike.

Spol

Koncentracije u plazmi ukupnog ezetimiba malo su više (približno 20%) u žena nego u muškaraca. Učinak na sniženje LDL kolesterola i sigurnost primjene ezetimiba podjednaki su za oba spola.

SLCO1B1 polimorfizam

Nositelji alela c.521T > C gena SLCO1B1 imaju slabije aktivan OATP1B1. Srednja vrijednost izloženosti (AUC) glavnom djelatnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini je 120% u heterozigotnih nositelja (CT) alela C, a 221% u homozigotnih (CC) nositelja u odnosu na bolesnike koji imaju najčešći genotip (TT). Učestalost alela C je 18% u europskoj populaciji. U bolesnika sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinskoj kiselini, koja može doesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

INEGY

U ispitivanjima kombiniranoga liječenja ezetimibom i simvastatinom uočeni toksični učinci uglavnom su se odnosili na one povezane s primjenom statina. Neki od tih učinaka bili su izraženiji od onih zabilježenih kod primjene statina kao monoterapije. To se objašnjava farmakokinetičkim i/ili farmakodinamičkim interakcijama zbog istodobne primjene. U kliničkim ispitivanjima nisu bile uočene ovakve interakcije. Kod štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (oko 20 puta više od AUC-a simvastatina i 1800 puta više od AUC-a aktivnih metabolita). Nije bilo pokazatelja da se toksični učinak simvastatina na mišiće mijenja zbog istodobne primjene ezetimiba.

U pasa koji su istodobno primili ezetimib i statine u malim dozama (≤ 1 puta od AUC-a u ljudi) bili su zabilježeni učinci na jetru. Zapažen je značajan porast jetrenih enzima (ALT-a, AST-a) bez nekroze tkiva. Histopatološki nalazi jetre (hiperplazija žučovoda, nakupljanje pigmenta, infiltracija mononuklearnih stanica i malih hepatocita) bili su zabilježeni u pasa koji su istodobno primali ezetimib i simvastatin. Ove promjene nisu napredovale s produženjem liječenja u trajanju do 14 mjeseci. Nakon prestanka primjene lijeka u pravilu je zabilježen oporavak jetre. Ova zapažanja bila su u skladu s onima opisanim kod primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze ili su bila pripisana postignutim vrlo niskim vrijednostima kolesterola kod pasa kod kojih su zabilježene promjene.

Istodobna primjena ezetimiba i simvastatina nije imala teratogene učinke u štakora. U skotnih zečica uočeni su manji deformiteti skeleta ploda (spojeni kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralježaka).

U nizu ispitivanja *in vivo* i *in vitro* ezetimib, davan kao monoterapija ili u kombinaciji sa simvastatinom, nije pokazao genotoksični potencijal.

Ezetimib

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba na životinjama nisu utvrdila postojanje ciljnih organa za toksične učinke. Kod pasa koji su ezetimib primali četiri tjedna (u dozi od $\geq 0,03$ mg/kg na dan)

koncentracija kolesterola u žuči iz žučne vrećice porasla je s čimbenika 2,5 na 3,5. S druge pak strane, jednogodišnje ispitivanje s dozama ezetimiba i do 300 mg/kg/dan, kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost kolelitijaze ili drugih učinaka na jetru i žuč. Nije poznata važnost ovih podataka za ljude. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika od nastanka žučnih kamenaca povezanog s liječenjem ezetimibom.

Dugotrajna ispitivanja kancerogenog potencijala ezetimiba bila su negativna.

Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora, niti se pokazao teratogenim kod štakora ili kunića, a nije utjecao ni na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio krvno-placentarnu barijeru kod skotnih ženki štakora i kunića koje su primale višekratne doze lijeka od 1000 mg/kg/dan.

Simvastatin

Na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakodinamike, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala na životinjama, ne postoje drugi rizici za ljude osim onih koji očekivano proizlaze iz farmakološkog mehanizma. Pri najvišim podnošljivim dozama u štakora i kunića, simvastatin nije izazvao malformacije fetusa i nije utjecao na plodnost, reproduktivnu funkciju ili neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

butilhidroksianizol
citratna kiselina hidrat
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
propilgalat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

INEGY 10 mg /10 mg: oPA/Al/PVC//Al blisteri koji sadrže 28 tableta.

INEGY 10 mg /20 mg, 10 mg/40 mg i 10 mg/80 mg tableta:

Aclar/PVC//Al blisteri koji sadrže 28 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Organon Pharma d.o.o.
Slavonska avenija 1c, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

INEGY 10 mg/10 mg tablete: HR-H-251011951
INEGY 10 mg/20 mg tablete: HR-H-435536175
INEGY 10 mg/40 mg tablete: HR-H-814412843
INEGY 10 mg/80 mg tablete: HR-H-988367136

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. rujna 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. srpnja 2023.