

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Inegy 10 mg/10 mg tabletter  
Inegy 10 mg/20 mg tabletter  
Inegy 10 mg/40 mg tabletter  
Inegy 10 mg/80 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ezetimib og 10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er):

Hver 10/10 mg tablett inneholder 58,2 mg med laktosemonohydrat.  
Hver 10/20 mg tablett inneholder 126,5 mg med laktosemonohydrat.  
Hver 10/40 mg tablett inneholder 262,9 mg med laktosemonohydrat.  
Hver 10/80 mg tablett inneholder 535,8 mg med laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvite til gulhvite kapselformede tabletter merket med ”311”, ”312”, ”313” eller ”315” på den ene siden.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

##### *Hyperkolesterolemi*

Inegy er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig:

- Pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene.
- Pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib.

Inegy inneholder ezetimib og simvastatin. Simvastatin (20-40 mg) reduserer frekvensen av kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1). Gunstig effekt av Inegy eller ezetimib på kardiovaskulær sykелighet og dødelighet har ikke blitt påvist.

##### *Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)*

Inegy er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (for eksempel low-density lipoprotein [LDL]-aferease).

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### ***Hyperkolesterolemi***

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandling med Inegy.

Gis oralt. Doseringsområdet for Inegy er fra 10/10 mg/dag til 10/80 mg/dag, gitt om kvelden. Ikke alle styrkene er tilgjengelig i alle medlemslandene. Vanligste dose er 10/20 mg/dag eller 10/40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. Dosering 10/80 mg anbefales kun til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner som ikke har oppnådd behandlingsmålet sitt ved lave doser og når fordelene oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.1). Pasientens low-density lipoprotein kolesterol (LDL)-nivå, risiko for hjerte-og karsykdommer og respons på pågående kolesterolsenkende behandling må vurderes før oppstart av behandlingen eller ved justering av dosen.

Doseringen av Inegy er individuell og bør baseres på den kjente effekten av de forskjellige styrkene av Inegy (se pkt. 5.1, Tabell 1) og responsen på pågående kolesterolsenkende behandling. Eventuelle dosejusteringsintervaller bør ikke være mindre enn 4 uker. Inegy kan gis med eller uten mat. Tabletten skal ikke deles.

### ***Homozygot familiær hyperkolesterolemi***

Anbefalt dose for pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi er Inegy 10/40 mg/dag eller 10/80 mg/dag gitt om kvelden. Inegy kan gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f. eks. LDL aferese) hos disse pasientene eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig.

### ***Dosering sammen med andre legemidler***

Inegy bør gis enten  $\geq 2$  timer før eller  $\geq 4$  timer etter administrasjon av midler som øker utskillelsen av gallesyre.

Hos pasienter som tar diltiazem eller amlodipin sammen med Inegy, bør dosen av Inegy ikke overskride 10/40 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hos pasienter som tar amiodaron eller verapamil sammen med Inegy, bør Inegy-dosen ikke overskride 10/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hos pasienter som tar lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) av nikotinsyre sammen med Inegy, bør dosen av Inegy ikke overskride 10/20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hos pasienter som tar ciklosporin eller danazol sammen med Inegy, bør dosen av Inegy ikke overskride 10/10 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

### ***Eldre***

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

### ***Barn og ungdom***

Inegy anbefales ikke til barn på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

### ***Nedsatt leverfunksjon***

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 5 til 6). Behandling med Inegy anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child Pugh score 7 til 9) eller alvorlig (Child Pugh score  $>9$ ) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

### ***Nedsatt nyrefunksjon***

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Hvis behandling hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) anses nødvendig, må doser over 10/10 mg/dag gis med forsiktighet (se pkt. 5.2).

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ezetimib, simvastatin eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser.

Samtidig inntak av potente CYP3A4-hemmere (f. eks. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir) og nefazodon) (se pkt. 4.4 og 4.5).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### *Myopati / rabdomyolyse*

Etter markedsføring av ezetimib er tilfeller av myopati og rabdomyolyse rapportert. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med ezetimib. Likevel er rabdomyolyse rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse.

Inegy inneholder simvastatin. Som andre HMG-CoA reduktasehemmere kan simvastatin i enkelte tilfeller forårsake myopati i form av muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet og med kreatinkinase (S-CK)-verdier over 10 ganger øvre normalgrense (ULN). Myopati kan enkelte ganger vise seg som rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri, og dødsfall er sett i svært sjeldne tilfeller. Risikoen for myopati øker med høye nivåer av HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet i plasma.

Som for andre HMG-CoA reduktasehemmere er risikoen for myopati/rabdomyolyse doserelatert for simvastatin. I en database for kliniske studier med 41 413 pasienter behandlet med simvastatin, hvorav 24 747 (ca. 60 %) var med i studier med en median oppfølgingstid på minst 4 år, var insidensen av myopati ca. 0,02 %, 0,08 % og 0,53 % ved henholdsvis 20, 40 og 80 mg daglig. I disse studiene ble pasientene nøye fulgt opp og noen legemidler som kunne føre til interaksjoner ble ekskludert.

I en klinisk studie hvor pasienter med tidligere hjerteinfarkt ble behandlet med simvastatin 80 mg/dag (gjennomsnittlig oppfølging 6,7 år) var insidensen av myopati ca. 1,0 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter behandlet med 20 mg/dag. Ca. halvparten av disse tilfellene av myopati forekom i løpet av det første behandlingsåret. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende behandlingsår var ca. 0,1 %. (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (S-CK) bør ikke måles rett etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til S-CK-økning, da dette kan vanskeliggjøre tolkningen av resultatene. Hvis S-CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 ganger ULN), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene.

#### Før behandling

Alle pasienter som starter behandling med Inegy, eller som får økt dosen av Inegy, bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om eventuell uforklarlig muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponert for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå bør S-CK måles før behandlingen starter i følgende tilfeller:

- Eldre (>65 år)
- Kvinner
- Nedsatt nyrefunksjon
- Ukontrollert hypotyreose

- Dersom pasienten selv eller noen i vedkommendes familie har eller har hatt arvelige muskelsykdommer
- Dersom pasienten tidligere har opplevd muskeltoksisitet med et statin eller et fibrat
- Alkoholmisbruk.

I slike tilfeller må risikoen ved behandlingen veies opp mot mulige fordeler, og klinisk overvåking anbefales. Dersom pasienten tidligere har opplevd muskelsykdom under behandling med et fibrat eller et statin, må behandling med preparater som inneholder et statin (slik som Inegy) bare initieres med forsiktighet. Ved signifikant forhøyet S-CK før behandling ( $>5 \times \text{ULN}$ ), bør behandlingen ikke startes.

#### Under behandling

Dersom muskelsmerter, svakhet eller kramper oppstår under behandling med Inegy, skal S-CK-nivåene måles. Dersom nivåene er signifikant forhøyet ( $>5 \times \text{ULN}$ ) og ikke er målt rett etter fysisk aktivitet, skal behandlingen avbrytes. Dersom muskelsymptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag selv om S-CK-nivåene er  $<5 \times \text{ULN}$ , kan det vurderes å avbryte behandlingen. Ved mistanke om myopati av annen årsak skal behandlingen avbrytes.

Dersom symptomene går tilbake og S-CK-nivåene blir normale igjen, kan gjenoppstart med Inegy eller ny behandling med et annet statinholdig preparat overveies, med laveste dose og tett oppfølging.

Høyere forekomst av myopati har blitt observert hos pasienter titrert opp til 80 mg dose (se pkt. 5.1). Periodisk S-CK målinger er anbefalt, da de kan være nyttige for å identifisere subkliniske tilfeller av myopati. Likevel er det ingen sikkerhet for at slik overvåking forhindrer myopati.

Behandling med Inegy skal avbrytes midlertidig noen få dager før større kirurgiske inngrep og hvis alvorlige medisinske eller kirurgiske tilstander oppstår.

#### Tiltak for å redusere risikoen for myopati forårsaket av interaksjon med legemidler (se også pkt. 4.5)

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker signifikant ved samtidig bruk av Inegy og potente hemmere av CYP3A4 (som itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), nefazodon), ciklosporin, danazol og gemfibrozil (se pkt. 4.2).

På grunn av simvastatinkomponenten i Inegy øker risikoen for myopati og rabdomyolyse også ved samtidig bruk av andre fibrater, lipidsenkende doser ( $\geq 1 \text{ g/dag}$ ) av nikotinsyre eller ved samtidig bruk av amiodaron eller verapamil og høyere doser av Inegy (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen øker når diltiazem eller amlodipin brukes sammen med Inegy 10/80 mg (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati inkludert rabdomyolyse kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og Inegy (se pkt. 4.5).

Derfor er bruk av Inegy sammen med CYP3A4-hemmerne itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, HIV proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), erytromycin, klaritromycin, telitromycin og nefazodon kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Dersom behandling med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin ikke kan unngås, må Inegy seponeres mens behandlingen med disse legemidlene pågår. Dessuten må forsiktighet utvises når Inegy kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, ciklosporin, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig inntak av grapefruktjuice og Inegy bør unngås.

Dosen av Inegy bør ikke overskride 10/10 mg daglig hos pasienter som får samtidig behandling med ciklosporin eller danazol. Fordelene ved kombinasjon av Inegy 10/10 mg daglig med ciklosporin eller danazol må nøye veies opp mot den potensielle risikoen ved disse kombinasjonene (se pkt. 4.2 og 4.5).

Kombinasjon av Inegy i høyere doser enn 10/20 mg daglig sammen med lipidsenkende doser ( $\geq 1 \text{ g/dag}$ ) av nikotinsyre bør unngås dersom det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati (se pkt. 4.2 og 4.5).

Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med bruk av HMG-CoA reduktasehemmere samtidig med lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) av nikotinsyre som begge kan forårsake myopati når de gis alene.

Leger som overveier kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre bør nøye overveie fordeler og risiko og bør nøye monitorere pasientene for eventuelle tegn på muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen av legemidlene økes.

I en interimanalyse av en pågående endepunktsstudie identifiserte en uavhengig sikkerhetsmonitoreringskomité en høyere insidens enn forventet av myopati hos kinesiske pasienter som tok simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg og nikotinsyre/laropirant 2000 mg/40 mg. Det var ingen tydelig bidrag fra ezetimib til den økende insidens av myopati. Det bør derfor utvises forsiktighet når kinesiske pasienter behandles samtidig med Inegy (spesielt doser av simvastatin på 10/40 mg eller høyere) og lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre. Fordi risikoen for myopati ved bruk av statiner er doserelatert, er bruk av Inegy 10/80 mg sammen med lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre ikke anbefalt hos kinesiske pasienter. Det er ikke kjent om risikoen for myopati øker hos andre asiatiske pasienter som behandles samtidig med simvastatin og lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre.

Kombinasjon av Inegy i høyere doser enn 10/20 mg daglig sammen med amiodaron eller verapamil bør unngås dersom det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati (se pkt. 4.2 og 4.5).

Kombinasjon av Inegy i høyere doser enn 10/40 mg daglig sammen med diltiazem eller amlodipin bør unngås dersom det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati (se pkt. 4.2 og 4.5).

Sikkerhet og effekt av Inegy gitt sammen med fibrater er ikke undersøkt. Det er en økt risiko for myopati når simvastatin gis samtidig med fibrater (spesielt gemfibrozil). Samtidig bruk av Inegy og fibrater er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Pasienter som bruker fusidinsyre og Inegy bør følges nøye opp (se pkt. 4.5). Midlertidig stans i behandlingen med Inegy kan overveies.

### **Leverenzymmer**

I kontrollerte studier hvor pasienter har fått ezetimib sammen med simvastatin, er det sett vedvarende økning i serumtransaminaser ( $\geq 3$  x ULN) (se pkt. 4.8).

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver før behandling med Inegy starter og deretter når det er klinisk indisert. Pasienter som titreres opp til 10/80 mg dose, må få utført en ekstra test før titrering, 3 måneder etter titrering til 10/80 mg dosen og deretter periodisk (f. eks. hvert halvår) det første behandlingsåret. Spesiell oppmerksomhet må utvises hos pasienter som utvikler økning i serumtransaminasenivå. Hos disse pasientene må målingene gjentas umiddelbart og deretter utføres oftere. Dersom transaminasenivåene fortsetter å øke, spesielt dersom de øker til 3 x ULN og vedvarer, må preparatet seponeres.

Inegy må brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol.

### **Nedsatt leverfunksjon**

Effekten av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Inegy anbefales derfor ikke til disse pasientene (se pkt. 5.2).

### **Fibrater**

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke etablert. Samtidig administrasjon av Inegy og fibrater anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

### **Ciklosporin**

Forsiktighet utvises ved oppstart med Inegy hos pasienter som får ciklosporin. Konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres hos pasienter som tar både Inegy og ciklosporin (se pkt. 5).

### **Antikoagulanter**

International Normalised Ratio (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis Inegy gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion (se pkt. 5).

### **Interstitiell lungebetennelse**

Tilfeller av interstitiell lungebetennelse er rapportert hos noen statiner, inkludert simvastatin, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Kjentegn kan være dyspnoea, ikke-produktiv hoste og forringelse av generell helse (tretthet, tap av vekt og feber). Hvis det er mistanke om interstitiell lungebetennelse behandling med Inegy bør avsluttes.

### **Hjelpstoffer**

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, eller som har en spesiell form for arveditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta Inegy.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

*Interaksjoner med lipidsenkende legemidler som kan forårsake myopati når de gis alene.*

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, øker når simvastatin gis samtidig med fibrater. I tillegg er det en farmakokinetisk interaksjon mellom simvastatin og gemfibrosil som fører til økt plasmanivå av simvastatin (se nedenfor *Farmakokinetiske interaksjoner*). Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser ( $\geq 1$  /dag) av nikotinsyre.

Fibrater kan øke utskillelsen av kolesterol i gallen, og dette kan føre til cholelithiasis. I en preklinisk studie hos hunder økte ezetimib kolesterolverdien i galleblærens galle (se pkt. 5.3). Selv om det ikke er kjent om dette prekliniske funnet er relevant for mennesker, anbefales ikke samtidig bruk av Inegy og fibrater (se pkt. 4.4).

### Farmakokinetiske interaksjoner

Forskrivningsanbefalinger for legemidler som intragerer med Inegy er oppsummert i tabellen under (ytterligere detaljer finnes i teksten, se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

### **Legemiddelinteraksjoner assosiert med økt risiko for myopati/rabdomyolyse**

<b>Legemidler som intragerer med Inegy</b>	<b>Forskrivningsanbefalinger</b>
Potente CYP3A4 hemmere: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV proteasehemmere (f. eks. nelfinavir) Nefazodon	<b>Kontraindisert med Inegy</b>
Fibrater	Ikke anbefalt med Inegy
Ciklosporin Danazol	Ikke overskrid 10/10 mg Inegy daglig
Amiodaron	Ikke overskrid 10/20 mg Inegy daglig

Verapamil Nikotinsyre $\geq 1$ g/daglig	
Diltiazem Amlodipin	Ikke overskrid 10/40 mg Inegy daglig
Fusidinsyre	Pasienter bør følges tett opp. Midlertidig stans i behandlingen med Inegy kan overveies.
Grapfruktjuice	Unngå grapfruktjuice når Inegy tas

#### *Andre legemidlers effekt på Inegy*

#### *INEGY*

*Nikotinsyre:* I en studie med 15 friske voksne forårsaket samtidig bruk av Inegy (10/20 mg daglig i 7 dager) en liten økning i gjennomsnittlig AUC av nikotinsyre (22 %) og nikotinureasyre (19 %) administrert som Niaspan tablett med forlenget frisetting (1000 mg i 2 dager og 2000 mg i 5 dager etterfulgt av en fettfattig frokost). I den samme studien økte gjennomsnittlig AUC av ezetimib (9 %), total ezetimib (26 %), simvastatin (20 %) og simvastatinsyre (35 %) noe ved samtidig bruk av Niaspan. Disse økningene er ikke betraktet som klinisk signifikante (se pkt. 4.2 og 4.4).

Legemiddelinteraksjonsstudier med høyere doser av simvastatin har ikke blitt undersøkt.

#### *Ezetimib*

*Antacida:* Samtidig administrasjon av antacida reduserte absorpsjonshastigheten for ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

*Kolestyramin:* Samtidig administrasjon av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med omtrent 55 %. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol på grunn av tillegg av Inegy til kolestyramin derfor kan minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

*Ciklosporin:* I en studie med åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance  $>50$  ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkelt 10 mg dose ezetimib til en 3,4 ganger (fra 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe fra en annen studie (n=17) som tok ezetimib alene. I en annen studie ble det sett en 12 ganger høyere eksponering for total ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk flere legemidler, inklusive ciklosporin, sammenlignet med ezetimib gitt allene ved samtidige kontroller. I en "crossover" studie over to perioder fikk 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % av AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter. Forsiktighet bør utvises ved initiering av Inegy når ciklosporin brukes. Konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres hos pasienter som bruker Inegy og ciklosporin (se pkt. 4.4).

*Fibrater:* Samtidig administrasjon av fenfibrat eller gemfibrosil økte totalkonsentrasjonen av ezetimib henholdsvis omtrent 1,5 og 1,7 ganger. Selv om disse økningene ikke er vurdert som klinisk signifikante, anbefales ikke samtidig behandling med Inegy og fibrater (se pkt. 4.4).

#### *Simvastatin*

Simvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4. Potente hemmere av cytokrom P450 3A4 øker risikoen for myopati og rbdomyolyse ved å øke konsentrasjonen av HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet i plasma ved behandling med simvastatin. Slike hemmere inkluderer itrakonazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, posakonazol, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir) og nefazodon. Samtidig behandling med itrakonazol førte til mer enn 10 ganger økning i

eksponering for simvastatinsyre (den aktive betahydroksy-syre-metabolitten). Telitromycin førte til en 11 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre.

Derfor er kombinasjon med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), erytromycin, klaritromycin, telitromycin og nefazodon kontraindisert. Dersom behandling med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin ikke kan unngås, må Inegy seponeres så lenge behandlingen varer. Forsiktighet utvises når Inegy kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, ciklosporin, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Flukonazol:* Sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved samtidig bruk av simvastatin og flukonazol (se pkt. 4.4).

*Ciklosporin:* Risikoen for myopati/rabdomyolyse øker ved samtidig inntak av ciklosporin, særlig sammen med høyere doser Inegy (se pkt. 4.2 og 4.4). Derfor bør Inegy-dosen ikke overskride 10/10 mg daglig hos pasienter som får samtidig behandling med ciklosporin. Mekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men ciklosporin øker AUC for HMG-CoA reduktasehemmere. Hemming av CYP3A4 er sannsynligvis delvis årsak til økt AUC for simvastatinsyre.

*Danazol:* Risiko for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av danazol og høyere doser av Inegy (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Gemfibrozil:* Gemfibrozil øker AUC for simvastatinsyre 1,9 ganger, antakelig på grunn av hemming av omdannelsen via glukuronisering.

*Amiodaron :* Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved bruk av amiodaron sammen med høyere doser simvastatin (se pkt. 4.4). I en klinisk studie ble myopati rapportert hos 6 % av pasientene som fikk simvastatin 80 mg og amiodaron. Derfor bør dosen av Inegy ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amiodaron, hvis det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati og rabdomyolyse.

#### *Kalsiumkanalblokkere:*

- *Verapamil*

Risiko for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av verapamil og simvastatin 40 mg eller 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med verapamil til en 2,3 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor må Inegy-dosen ikke overskride 10/20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amiodaron eller verapamil, hvis det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati og rabdomyolyse.

- *Diltiazem*

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av diltiazem og simvastatin 80 mg (se pkt. 4.4). Risikoen for myopati hos pasienter som fikk simvastatin 40 mg, ble ikke økt ved samtidig inntak av diltiazem (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med diltiazem til en 2,7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor må Inegy-dosen ikke overskride 10/40 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med diltiazem, hvis det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati og rabdomyolyse.

- *Amlodipin*

Pasienter som behandles samtidig med amlodipin og simvastatin 80 mg har en økt risiko for myopati. Risiko for myopati hos pasienter som tar simvastatin 40 mg økte ikke ved samtidig bruk av amlodipin. I en farmakokinetisk studie førte samtidig bruk av amlodipin til en 1,6 g ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Derfor bør dosen av Inegy ikke overskride 10/40 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amlodipin, hvis det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati og rabdomyolyse.

*Fusidinsyre:* Risikoen for myopati inkludert rabdomyolyse kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og Inegy (se pkt. 4.4). Spesifikke baner for metabolismen til fusidinsyre i leveren er ikke kjent, men interaksjon mellom fusidinsyre og HMG-CoA reduktasehemmere, som er metabolisert av CYP-3A4, kan mistenkes.

*Grapefruktjuice:* Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4. Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice (mer enn 1 liter daglig) og simvastatin førte til 7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden førte også til 1,9 ganger økning. Inntak av grapefruktjuice under behandling med Inegy bør derfor unngås.

*Kolkisin:* Ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin er myopati og rabdomyolyse rapportert hos pasienter med nyresvikt. Tett klinisk overvåking av slike pasienter som tar denne kombinasjonen er anbefalt.

*Rifampicin:* Da rifampicin er en potent CYP3A4-induser kan pasienter som gjennomgår langtidsbehandling med rifampicin (f. eks. behandling av tuberkulose) oppleve redusert effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie med normale frivillige var området under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) redusert med 93 % for simvastatinsyre ved samtidig bruk med rifampicin.

*Effekt av Inegy på farmakokinetikken av andre legemidler*

*Ezetimib*

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer cytokrom P450 legemiddelmetaboliserende enzymer. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller av N-acetyltransferase.

*Antikoagulanter:* I en studie med tolv friske voksne menn var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrasjon av ezetimibe (10 mg en gang daglig). Etter markedsføring er det likevel rapportert om økt International Normalised Ratio (INR) hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Inegy gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion bør INR monitoreres hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

*Simvastatin*

Simvastatin har ingen hemmende effekt på cytokrom P450 3A4. Det forventes derfor ikke at simvastatin påvirker plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via cytokrom P450 3A4.

*Orale antikoagulantia:* I to kliniske studier, en med friske frivillige og den andre med pasienter med hyperkolesterolemi, førte simvastatin 20-40 mg daglig til en moderat forsterket effekt av kumarin-antikoagulantia: protrombintiden, angitt som International Normalized Ratio (INR), økte fra et utgangspunkt på 1,7 til 1,8 i studien med friske frivillige og fra 2,6 til 3,4 i studien med pasienter. Svært sjeldne tilfeller av økning i INR er rapportert. Hos pasienter som tar kumarin-antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før behandlingen med Inegy startes og ofte nok i løpet av den tidlige behandlingsfasen til å sikre at protrombintiden ikke endres signifikant. Når en stabil protrombintid er dokumentert, kan protrombintiden måles ved de intervallene som vanligvis anbefales for pasienter som behandles med kumarin-antikoagulantia. Dersom Inegy-dosen endres eller seponeres, må samme prosedyre gjentas. Behandling med simvastatin er ikke knyttet til blødninger eller endring i protrombintiden hos pasienter som ikke tar antikoagulantia.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

*Graviditet*

Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi.

### *Inegy*

Inegy er kontraindisert under graviditet. Ingen kliniske data er tilgjengelig når det gjelder bruk av Inegy under graviditet. Dyrestudier med kombinasjonsbehandling har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

### *Simvastatin*

Sikkerheten ved bruk av simvastatin hos gravide er ikke fastlagt. Det har ikke vært utført kliniske studier med simvastatin hos gravide. Det er rapportert sjeldne tilfeller av medfødte skader etter intrauterin eksponering med HMG-CoA reduktasehemmere. I en analyse av omtrent 200 graviditeter som ble fulgt prospektivt etter eksponering for simvastatin eller en annen nært beslektet HMG-CoA reduktasehemmer i første trimester, var imidlertid insidensen av medfødte skader sammenlignbar med det man ser i normalbefolkningen. Antallet graviditeter var statistisk tilstrekkelig til å ekskludere en 2,5 ganger eller større økning i medfødte skader sammenlignet med normal insidens.

Selv om det ikke er vist at insidensen av medfødte skader hos barn av pasienter som tar simvastatin eller en annen nært beslektet HMG-CoA reduktasehemmer, avviker fra det man ser i normalbefolkningen, kan morens behandling med simvastatin redusere fosterets nivå av mevalonat som er et forstadium i biosyntesen av kolesterol. Derfor må Inegy ikke brukes av kvinner som er gravide, forsøker å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med Inegy må opphøre så lenge svangerskapet varer eller til det er bekreftet at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3).

### *Ezetimib*

Ingen kliniske data er tilgjengelig når det gjelder bruk av ezetimib under graviditet.

### *Amming*

Inegy er kontraindisert ved amming. Studier hos rotter har vist at ezetimib utskilles i morsmelk. Det er ikke kjent om virkestoffene i Inegy utskilles i morsmelk hos mennesker (se pkt. 4.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert.

## **4.8 Bivirkninger**

Sikkerheten ved bruk av Inegy (eller bruk av ezetimib og simvastatin ekvivalent med Inegy) er vurdert hos ca. 12000 pasienter i kliniske studier.

Frekvensen av bivirkninger er rangert på følgende måte: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (ikke anslått ut i fra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med Inegy (N=2404) og med større insidens enn placebo (N=1340).

<b>Bivirkninger med Inegy og med større insidens enn placebo</b>		
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Frekvens</b>
Undersøkelser	økt ALAT og/eller ASAT, økt CK i blod	Vanlige
	økt bilirubin i blod, økt urinsyre i blod, økt gamma-glutamyltransferase, økt international normalised ratio (INR), proteinuri, vektreduksjon	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, hodepine	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	abdominalmerter,	Mindre vanlige

	abdominalubehag, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, flatulens, kvalme, oppkast	
Hud- og underhudssykdommer	kløe, utslett	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	arthralgi, muskelkramper, muskelsvakheter, muskulært ubehag, nakkesmerter, smerter i armer og ben	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni, utmattelse, generell sykdomsfølelse, perifert ødem	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	søvnløshet	Mindre vanlige

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med Inegy (N=9595) og med større insidens enn statiner gitt alene (N=8883).

<b>Bivirkninger med Inegy og med større insidens enn statiner</b>		
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Frekvens</b>
Undersøkelser	økt ALAT og/eller ASAT	Vanlige
	økt bilirubin i blod, økt CK i blod, økt gamma-glutamyltransferase	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	hodepine, parestesier	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	abdominal distensjon, diaré, tørr munn, dyspepsi, flatulens, gastroøsofageal refluks sykdom, oppkast	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	kløe, utslett, urticaria	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	myalgia	Vanlige
	arthralgi, ryggsmerte, muskelkramper, muskulære smerter, smerter i armer og ben	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni, brystsmerte, utmattelse, perifert ødem,	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	søvnløshet	Mindre vanlige

#### **Laboratorieverdier**

I kliniske studier med kombinasjonsbehandling var insidensen av klinisk betydningsfulle økninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT  $\geq 3$  x ULN, påfølgende) 1,7 % for pasienter som ble behandlet med Inegy. Disse økningene var vanligvis asymptomatiske, ikke assosiert med cholestase og gikk tilbake til utgangspunktet etter seponering av behandling eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

Klinisk betydningsfulle økninger i CK ( $\geq 10$  x ULN) ble sett hos 0,2 % av pasientene som ble behandlet med Inegy.

#### **Erfaring etter markedsføring**

Følgende tilleggsvirkninger har blitt rapportert ved bruk av Inegy etter markedsføring eller i løpet av kliniske studier eller ved bruk av en av enkeltkomponentene etter markedsføring.,

**Sykdommer i blod og lymfatiske organer:** trombocytopeni, anemi

**Nevrologiske sykdommer:** perifer nevropati, svekket hukommelse

**Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:** hoste, dyspnoea, interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.4)

**Gastrointestinale sykdommer:** obstipasjon, pankreatitt, gastritt

**Hud-og underhudssykdommer:** alopeci, erythema multiforme, hypersensitivetsreaksjoner, inkludert utslett, urticaria, anafylaksi, angioødem

**Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:** muskelkramper, myopati\* (inkludert myositis)/rbdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt (se pkt. 4.4)

\*I en klinisk studie forekom myopati oftere hos pasienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med pasienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % vs 0,02 %).

**Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:** redusert appetitt

**Karsykdommer:** hetetokt, hypertensjon

**Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:** smerte

**Sykdommer i lever og galleveier:** hepatitt/gulsott, leversvikt, gallestenssykdom, galleblærebetennelse

**Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:** erektil dysfunksjon

**Psykiatriske lidelser:** depresjon, insomni

Et syndrom som tilsynelatende skyldes hypersensitivitet, er rapportert i sjeldne tilfeller. Det omfatter noen av følgende kjennetegn: angioødem, lupus-lignende syndrom, reumatisk polymyalgi (polymyalgia rheumatica), dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt hastighet av senkning av røde blodlegemer, artritt og artralgi, urticaria, fotosensitivetsreaksjoner, pyreksi, rødme, dyspnoea og generell sykdomsfølelse.

**Laboratorieverdier:** økt alkalisk fosfatase, unormale leverfunksjonstester

Følgende tilleggsvirkninger har blitt rapportert hos noen statiner:

- søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- hukommelsestap
- seksuell dysfunksjon

## 4.9 Overdosering

### *Inegy*

Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes. Samtidig behandling med ezetimib (1000 mg/kg) og simvastatin (1000 mg/kg) gitt oralt ble godt tolerert i akutte toksisitetsstudier hos mus og rotter. Ingen kliniske tegn på toksisitet ble sett hos disse dyrene. Estimert oral LD<sub>50</sub> for begge dyreartene var ezetimib  $\geq 1000$  mg/kg/simvastatin  $\geq 1000$  mg/kg.

### *Ezetimib*

I kliniske studier ble administrasjon av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske individer i inntil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i inntil 56 dager, generelt godt tolerert. Noen få tilfeller av overdosering er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. I dyr ble det ikke sett toksisitet etter enkle orale doser på 5000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3000 mg/kg hos hunder.

### *Simvastatin*

Noen få tilfeller av overdosering er rapportert; den største dosen som ble tatt, var 3,6 g. Alle pasientene kom seg uten sekvele.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA reduktasehemmere i kombinasjon med lipid modifierende midler, ATC-kode: C10BA02

Inegy (ezetimib/simvastatin) er et lipidsenkende legemiddel som selektivt hemmer absorpsjon av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen og hemmer den endogene syntesen av kolesterol.

Virkningsmekanisme:

#### *Inegy*

Plasmakolesterol kommer fra absorpsjon fra tynntarmen og endogen syntese. Inegy inneholder ezetimib og simvastatin som er to lipidsenkende stoffer med komplementær virkningsmekanisme. Inegy reduserer forhøyet total kolesterol, low-density lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B), triglyserider og non-high-density lipoprotein kolesterol (non-HDL-kolesterol) og øker high-density lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) via en dobbel effekt: hemming av kolesterolabsorpsjon og syntese.

#### *Ezetimib*

Ezetimib hemmer absorpsjon av kolesterol i tynntarmen. Ezetimib er oralt aktiv og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallesyre [resiner], fibrater og plantestanoler). Det molekylære målet for ezetimib er sterol transportøren, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren, og sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2 ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet ezetimib absorpsjonen av kolesterol fra tarmen med 54 % sammenlignet med placebo.

En rekke prekliniske studier er utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [<sup>14</sup>C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallesyrer, progesteron, etinyløstradiol eller fettløselige vitaminer A og D.

#### *Simvastatin*

Simvastatin er et inaktivt lakton som etter oralt inntak hydrolyseres i leveren til den korresponderende aktive betahydroksysyren som er en potent hemmer av HMG-CoA reduktase (3 hydrokso-3 metylglutaryl CoA reduktase). Dette enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat som er et tidlig og hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol.

Simvastatin reduserer både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. LDL-kolesterol dannes fra very-low-density protein (VLDL) og kataboliseres hovedsakelig av LDL-reseptoren med høy affinitet. Mekanismen bak den LDL-senkende effekten av simvastatin kan involvere både reduksjon av konsentrasjonen av VLDL-kolesterol og stimulering av LDL-reseptoren, som fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Apolipoprotein B reduseres også betydelig ved behandling med simvastatin. I tillegg fører simvastatin til en moderat økning i HDL-kolesterol og reduserer plasma triglyserider. Som et resultat av disse endringene blir forholdet mellom total-kolesterol og HDL-kolesterol og mellom LDL-kolesterol og HDL-kolesterol redusert.

## Kliniske studier

I kontrollerte kliniske studier ble totalkolesterol, LDL-kolesterol, Apo B, triglyserider og non-HDL-kolesterol redusert signifikant og HDL-kolesterol økte signifikant hos pasienter med hyperkolesterolemi som ble behandlet med Inegy.

### *Primær hyperkolesterolemi*

I en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 8 uker ble 240 pasienter med hyperkolesterolemi som allerede ble behandlet med simvastatin alene, men ikke hadde oppnådd behandlingsmålene for LDL-kolesterol i National Cholesterol Education Program (NECP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl] avhengig av utgangsverdiene), randomisert til å få enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillegg til sin simvastatinbehandling. Blant simvastatinpasientene som ikke hadde nådd behandlingsmålene for LDL-kolesterol ved studiestart (~80 %), var det signifikant flere av pasientene som ble randomisert til å få ezetimib sammen med simvastatin som nådde LDL-kolesterol-målene ved studieslutt, sammenlignet med pasientene som ble randomisert til å få placebo sammen med simvastatin (henholdsvis 76 % og 21,5 %).

Reduksjonen i LDL-kolesterol for ezetimib eller placebo gitt sammen med simvastatin var også signifikant forskjellig (henholdsvis 27 % eller 3 %). I tillegg ble total-kolesterol, Apo B og triglyserider signifikant redusert med ezetimib sammen med simvastatin sammenlignet med placebo sammen med simvastatin.

I en dobbeltblind multisenterstudie over 24 uker ble 214 pasienter med Type 2 diabetes mellitus som ble behandlet med tiazolidindioner (rosiglitazon eller pioglitazon) i minst 3 måneder og simvastatin 20 mg i minst 6 uker, og som hadde gjennomsnittlig LDL-kolesterol på 2,4 mmol/L (93 mg/dl), randomisert til å få enten simvastatin 40 mg eller begge virkestoffene tilsvarende Inegy 10 mg/20 mg. Inegy 10 mg/20 mg hadde signifikant bedre effekt enn dobling av simvastatindosen til 40 mg med hensyn på ytterligere reduksjon av LDL-kolesterol (henholdsvis -21 % og 0 %), totalkolesterol (henholdsvis -14 % og -1 %), Apo B (henholdsvis -14 % og -2 %) og non-HDL-kolesterol (henholdsvis -20 % og -2 %) utover den reduksjonen som ble oppnådd med simvastatin 20 mg. Resultatene for HDL-kolesterol og triglyserider var ikke signifikant forskjellig for de to behandlingsgruppene. Resultatene ble ikke påvirket av type tiazolidindionbehandling.

Effekten av de forskjellige doseringsstyrkene av Inegy (10/10 mg/dag til 10/80 mg/dag) ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie over 12 uker, hvor alle tilgjengelige doser av Inegy og alle relevante doser av simvastatin var inkludert. Når pasienter som fikk alle doser Inegy ble sammenlignet med dem som fikk alle doser simvastatin, reduserte Inegy signifikant såvel totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider (se Tabell 1) som Apo B (henholdsvis -42 % og -29 %), non-HDL-kolesterol (henholdsvis -49 % og -34 %) og C-reaktivt protein (henholdsvis -33 % og -9 %). Effekten av Inegy på HDL-kolesterol var lik effekten av simvastatin. Videre analyse viste at Inegy signifikant økte HDL-kolesterol sammenlignet med placebo.

**Tabell 1**  
**Respons på Inegy hos pasienter med primær hyperkolesterolemi**  
**(Gjennomsnittlig<sup>a</sup> % endring fra ubehandlet baseline<sup>b</sup>)**

Behandling	N	Total- kolestrol	LDL- kolestrol	HDL- kolestrol	triglyse- rider <sup>a</sup>
Sammenslåtte data (Alle Inegy Inegy-dosene) <sup>c</sup>	353	-38	-53	+8	-28
Sammenslåtte data (Alle simvastatin-dosene) <sup>c</sup>	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Inegy-dose					
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-dose					
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

<sup>a</sup> For triglyserider, median % endring fra baseline

<sup>b</sup> Baseline – ingen lipidsenkende legemidler

<sup>c</sup> Inegy-dosene slått sammen (10/10-10/80) reduserte signifikant totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider sammenlignet med simvastatin og økte signifikant HDL-kolesterol sammenlignet med placebo.

I en annen studie med liknende design så man tilsvarende resultater for alle lipidparametrene. I en samlet analyse av disse to studiene var lipidresponsen på Inegy tilnærmet lik hos pasienter med triglyseridverdier større enn eller mindre enn 200 mg/dl.

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (ENHANCE), ble 720 pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi randomisert til å ta ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg (n=357) eller simvastatin 80 mg (n=363) i 2 år. Det primære målet for studien var å undersøke effekten av kombinasjonsbehandling med ezetimib/simvastatin på halsarteriens intima-media tykkelse (IMT) sammenlignet med simvastatin som monoterapi. Det er enda ikke vist at surrogatmarkøren påvirker kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Det primære endepunktet, endring i gjennomsnittlig IMT for alle seks segmentene i halspulsåren, avvek ikke signifikant (p=0,29) mellom de to behandlingsgrupper målt i B-modus ultralyd. Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg eller simvastatin 80 mg alene økte IMT med henholdsvis 0,0111 mm og 0,0058 mm i de 2 årene studien varte (gjennomsnittelig halspulsåre IMT var ved baseline henholdsvis 0,68 mm og 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg reduserte LDL-C, total-C, Apo B og TG signifikant mer enn simvastatin 80 mg. Prosentvis økning for HDL-C var lik for de to behandlingsgruppene. Bivirkninger rapportert for ezetimib 10 mg i kombinasjon med simvastatin 80 mg var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil.

Inegy inneholder simvastatin. I to store placebokontrollerte kliniske studier, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; n=4 444 pasienter) og Heart Protection Study (40 mg; n=20 536 pasienter), ble effekten av behandling med simvastatin vurdert hos pasienter med høy risiko for koronare hendelser på grunn av eksisterende koronar hjertesykdom, diabetes, perifer karsykdom, tidligere slag eller annen cerebrovaskulær sykdom. Simvastatin reduserte risikoen for total mortalitet ved å redusere død som følge av CHD, risikoen for ikke-dødelig hjerteinfarkt og slag og behovet for koronare og ikke-koronare revaskulariseringsprosedyrer.

Studien på effekt av tilleggsreduksjon i kolesterol og homocystein (SEARCH) evaluerte effekten av behandlingen med simvastatin 80 mg versus 20 mg (median oppfølging 6,7 år) på alvorlige vaskulære hendelser (MVEs definert som fatalt CHD, ikke-fatalt MI, koronar revaskulariserings-prosedyre, ikke-fatalt eller fatalt slag, eller perifer revaskulariseringsprosedyre) hos 12 064 pasienter med tidligere hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av MVEs mellom de to gruppene: simvastatin 20 mg (n=1553; 25,7 %) vs. simvastatin 80 mg (n=1477; 24,5 %), RR 0,94, 95 % KCI: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskjellen i LDL-kolesterol mellom gruppene i løpet av studien var  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Sikkerhetsprofilen var lik mellom de to behandlede gruppene, bortsett fra at forekomsten av myopati var ca. 1,0 % hos pasientene behandlet med simvastatin 80 mg sammenlignet med 0,02 % hos pasientene behandlet med 20 mg. Ca. halvparten av disse tilfellene med myopati forekom i løpet av det første året behandlingsåret. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende behandlingsår var ca. 0,1 %.

Studier for å vise effekten av Inegy ved profylaktisk behandling av komplikasjoner knyttet til aterosklerose, er ikke avsluttet.

Gunstig effekt av Inegy eller ezetimib på kardiovaskulær sykkelighet og dødelighet har ikke blitt påvist.

### ***Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)***

En dobbeltblind, randomisert studie over 12 uker ble utført hos pasienter med en klinisk og/eller genotypisk diagnose for HoFH. Data ble analysert fra en subgruppe pasienter (n=14) som fikk simvastatin 40 mg ved studiestart. Økning av dosen fra 40 mg til 80 mg (n=5) ga en reduksjon i LDL-kolesterol på 13 % fra utgangsnivået med simvastatin 40 mg. Ezetimib og simvastatin gitt samtidig tilsvarende Inegy (10 mg/40 mg og 10 mg/80 mg samlet, n=9) førte til en reduksjon i LDL-kolesterol på 23 % fra utgangsnivået med simvastatin 40 mg. Hos de pasientene som fikk ezetimib og simvastatin samtidig tilsvarende Inegy (10 mg/80 mg, n=5), oppnådde man en reduksjon i LDL-kolesterol på 29 % fra utgangsnivået med simvastatin 40 mg.

### ***Aortastenose***

Studien "Simvastatin og ezetimib ved behandling av aortastenose (SEAS)" var en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert studie med median varighet på 4,4 år gjennomført hos 1873 pasienter med asymptomatisk aortastenose (AS), dokumentert med Doppler-måling av peak flow hastighet i område 2,5 til 4,0 m/s i aorta. Bare pasienter man antok ikke trengte statinbehandling for å redusere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdomsrisiko ble inkludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til placebo eller kombinasjonen ezetimib 10 mg og simvastatin 40 mg daglig.

Det primære endepunktet var sammensatt av viktige kardiovaskulære hendelser (MCE) som kardiovaskulær død, utskifting av aortaventiler (AVR), kongestiv hjertesvikt (CHF) på grunn av utvikling av aortastenose, ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronararterie bypass operasjon (CABG), perkutan koronar intervensjon (PCI), sykehusinnleggelse på grunn av ustabil angina og ikke-blødende slag. De viktigste sekundære endepunktene var sammensatt av undergrupper av hendelseskategoriene for det primære endepunktet.

Sammenlignet med placebo reduserte ikke ezetimib/simvastatin 10/40 mg signifikant risikoen for MCE. Det primære resultatet forekom hos 333 pasienter (35,3 %) i ezetimib-/simvastatingruppen og hos 355 pasienter (38,2 %) i placebogruppen (risikoratio i ezetimib-/simvastatingruppen, 0,96; 95 % konfidensintervall, 0,83 til 1,12, p=0,59). Utskifting av aortaventiler ble utført hos 267 pasienter (28,3 %) i ezetimib-/simvastatin gruppen og hos 278 pasienter (29,9 %) i placebogruppen (risikoratio 1,00; 95 % konfidensintervall, 0,84 til 1,18; p=0,97). Færre pasienter hadde iskemisk kardiovaskulære hendelser i ezetimib-/simvastatingruppen (n=148) enn i placebogruppen (n=187) (risikoratio 0,78 %; 95 % konfidensintervall, 0,63 til 0,97; p=0,02). Dette skyldes hovedsakelig mindre antall pasienter som gjennomgikk koronararterie bypass operasjon.

Cancer forekom oftere hos ezetimib-/simvastatingruppen (105 mot 70, p=0,01). Den kliniske relevansen av denne observasjonen er usikker. I en meta-analyse som inneholder interimanalyser fra to store, langsiktige pågående studier med ezetimib/simvastatin (n=10 319 aktivt behandlet, 10 298 kontrollbehandlet, pasientår 18 246 aktivt behandlet, 18 255 kontrollbehandlet) var det ikke økt

hyppighet av cancer (313 aktivt behandlet, 326 kontrollbehandlet; risikoratio 0,96; 95 % konfidensintervall, 0,82 til 1,12; p=0,61).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke sett klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon når ezetimib er gitt sammen med simvastatin.

### **Absorpsjon:**

#### *Inegy*

Inegy er bioekvivalent med ezetimib og simvastatin gitt samtidig.

#### *Ezetimib*

Etter oral administrasjon blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) kommer innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes siden forbindelsen er praktisk talt uløselig i vandige media egnet for injeksjon.

Samtidig administrasjon av mat (fettrik eller fettfri kost) hadde ingen effekt på den orale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som Ezetrol 10 mg tabletter.

#### *Simvastatin*

Tilgjengeligheten av den aktive  $\beta$ -hydroksysyren i systemisk sirkulasjon etter en oral dose simvastatin er mindre enn 5 % av dosen. Dette er i samsvar med den utstrakte første-passasje ekstraksjonen i leveren. Hovedmetabolittene av simvastatin i humanplasma er  $\beta$ -hydroksysyren og fire andre aktive metabolitter.

I fastende tilstand ble plasmaprofilene av både aktive og totale hemmere ikke påvirket når simvastatin ble gitt umiddelbart før et testmåltid.

### **Distribusjon:**

#### *Ezetimib*

Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

#### *Simvastatin*

Både simvastatin og  $\beta$ -hydroksysyren bindes til humane plasmaproteiner (95 %).

Farmakokinetikken etter enkel og gjentatt dosering av simvastatin viste at preparatet ikke akkumuleres ved gjentatt dosering. I samtlige ovennevnte farmakokinetikkstudier ble maksimal plasmakonsentrasjon av hemmerne oppnådd 1,3 til 2,4 timer etter dosering.

### **Metabolisme:**

#### *Ezetimib*

Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase II reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (en fase I reaksjon) er observert i alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderiverte forbindelsene påvist i plasma og utgjør henholdsvis omtrent 10 til 20 % og 80 til 90 % av det totale legemidlet i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er omtrent 22 timer.

#### *Simvastatin*

Simvastatin er et inaktivt lakton som lett hydrolyseres *in vivo* til den tilsvarende  $\beta$ -hydroksysyren som er en potent hemmer av HMG-CoA reduktase. Hydrolysen finner hovedsakelig sted i leveren. Hydrolysehastigheten i humanplasma er svært langsom.

Simvastatin absorberes godt hos mennesker og gjennomgår utstrakt første-passasje ekstraksjon i leveren. Ekstraksjonen i leveren er avhengig av blodgjennomstrømmingen i leveren. Effekten av simvastatin utøves hovedsakelig i leveren, med påfølgende utskillelse av legemidlekvivalenter i gallen. Tilgjengeligheten av aktivt preparat i systemisk sirkulasjon er følgelig lav.

Etter en intravenøs injeksjon av  $\beta$ -hydroksysyremetabolitten er gjennomsnittlig halveringstid 1,9 timer.

### **Eliminasjon:**

#### *Ezetimib*

Etter oral administrasjon av  $^{14}\text{C}$ -ezetimib (20 mg) til mennesker utgjorde total ezetimib omtrent 93 % av total radioaktivitet i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenvunnet i henholdsvis fæces og urin over en 10 dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporebare nivåer av radioaktivitet i plasma.

#### *Simvastatin*

Etter en oral dose radioaktiv simvastatin til mennesker ble 13 % av radioaktiviteten utskilt i urin og 60 % i fæces i løpet av 96 timer. Mengden gjenfunnet i fæces representerer absorberte legemidlekvivalenter utskilt i gallen så vel som uabsorbert legemiddel. Etter en intravenøs injeksjon av  $\beta$ -hydroksysyremetabolitten ble gjennomsnittlig bare 0,3 % av den intravenøse dosen utskilt i urinen som hemmere.

### **Spesielle pasientgrupper:**

#### *Barn*

Absorpsjon og metabolisme av ezetimib er lik for barn og ungdom (10 til 18 år) og voksne. Med hensyn til total ezetimib er det ingen farmakokinetiske forskjeller mellom ungdom og voksne. Farmakokinetiske data hos barn <10 år er ikke tilgjengelig. Klinisk erfaring hos barn og ungdom (i alderen 9 til 17 år) er begrenset til pasienter med HoFH eller sitosterolemi (se pkt. 4.2).

#### *Eldre*

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er omtrent 2 ganger høyere hos eldre ( $\geq 65$  år) enn hos yngre (18 til 45 år). LDL-kolesterol-reduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med ezetimib (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etter en enkelt 10 mg dose med ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,7 ganger hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 5 eller 6) sammenlignet med friske personer. I en 14 dagers studie med gjentatt dosering (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 7 til 9), økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske individer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Ezetimib anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig (Child Pugh score  $>9$ ) nedsatt leverfunksjon, på grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

##### *Ezetimib*

Etter en enkelt 10 mg dose med ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom (n=8; gjennomsnittlig  $\text{CrCl} \leq 30$  ml/min) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,5 ganger sammenlignet med friske individer (n=9) (se pkt. 4.2).

Ytterligere en pasient i denne studien (postrenal transplantasjon og flere forskjellige medikamenter, inklusive ciklosporin) hadde en 12 ganger økning i eksponering for total ezetimib.

#### *Simvastatin*

I en studie hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance  $<30$  ml/min) var plasmakonsentrasjonen av totale hemmere etter en enkeltdose av en beslektet HMG-CoA reduktasehemmer omtrent dobbelt så høy som hos friske frivillige.

### *Kjønn*

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er noe høyere (omtrent 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom kvinner og menn behandlet med ezetimib.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### *Inegy*

I studier hvor ezetimib og simvastatin ble gitt samtidig, var de toksiske effektene som ble sett, i hovedsak de som typisk observeres i sammenheng med statiner. Noen av de toksiske effektene var mer uttalt enn det som er sett ved behandling med statiner alene. Dette skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Ingen slike interaksjoner forekom i de kliniske studiene. Myopati forekom hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn human terapeutisk dose (omtrent 20 ganger AUC-nivået for simvastatin og 1 800 ganger AUC-nivået for den aktive metabolitten). Det var ingen tegn på at samtidig administrasjon av ezetimib påvirket det myotoksiske potensialet av simvastatin.

I hunder, som bruker ezetimib og statiner samtidig, er det observert noe effekt på leveren ved lav eksponering (<1 ganger human AUC). Markert økning i leverenzymene (ALT, AST) i mangel av vevsnekrose er observert. Histopatologiske funn i lever (gallegang hyperplasi, akkumulering av pigment, enkjernet celle infiltrasjon og små leverceller) er observert i hunder som bruker ezetimib og simvastatin samtidig. Disse endringene utviklet seg ikke ved doseringsvarighet opptil 14 måneder. Generell bedring av lever funnene ble observert ved avsluttet dosering. Disse funnene var i henhold til funn beskrevet for HMG-CoA reduktasehemmere eller tilskrives svært lave kolesterolnivå oppnådd i de angrepne hundene.

Samtidig behandling med ezetimib og simvastatin var ikke teratogen hos rotter. Hos drektige kaniner ble det sett et lavt antall skjelettdeformiteter (sammenvokste kaudale virvler, redusert antall kaudale virvler).

I en serie med *in vivo* og *in vitro* tester viste ezetimib, gitt alene eller sammen med simvastatin, ikke gentoksisk potensial.

### *Ezetimib*

Dyrestudier på kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib ( $\geq 0,03$  mg/kg/dag), økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ett års studie hos hunder med doser opp til 300 mg/kg/dag, ikke sett noen økning i insidens av cholelithiasis eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Langtids karsinogenforsøk med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter og er heller ikke vist å være teratogent hos rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1 000 mg/kg/dag.

### *Simvastatin*

Konvensjonelle dyrestudier for å vise farmakodynamikk, gjentatt-dose-toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet viser at det ikke er annen risiko for pasienten enn det man kan forvente ut fra den farmakologiske virkningsmekanismen. Ved høyeste tolererte doser hos både rotte og kanin førte simvastatin ikke til misdannelser hos fostere og hadde ingen effekt på fertilitet, reproduksjonsevne eller neonatal utvikling.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Butylhydroksyanisol  
Sitronsyremonohydrat  
Krysskarmellosenatrium  
Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Propylgallat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

BliSter: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

Boks: Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Inegy 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg og 10 mg/40 mg.

Hvit HDPE boks forseGlet med folie, med hvitt barnesikkert polypropylenlokk og silikagel tørremiddel. Inneholder 100 tabletter.

Inegy 10 mg/10 mg.

Kaldformet gjennomtryknings bliSterpakning av PVC/aluminium folie/orient polyamid filmlaminat forseGlet til vinylovertrukket aluminium i pakninger på 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 eller 300 tabletter.

Endose kaldformet gjennomtryknings bliSterpakning av PVC/aluminium folie/orient polyamid filmlaminat forseGlet til vinylovertrukket aluminium i pakninger på 30, 50 100 eller 300 tabletter.

Inegy 10 mg/20 mg og 10 mg/40 mg

Gjennomtryknings bliSterpakninger av opak polyklortrifluoretylen/PVC forseGlet til vinylovertrukket aluminium i pakninger på 90 tabletter.

Inegy 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg og 10 mg/80 mg.

Gjennomtryknings bliSterpakninger av opak polyklortrifluoretylen/PVC forseGlet til vinylovertrukket aluminium i pakninger på 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 eller 300 tabletter.

Endose gjennomtryknings bliSterpakninger av opak polyklortrifluoretylen/PVC forseGlet til vinylovertrukket aluminium i pakninger på 30, 50 100 eller 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD-SP Ltd.  
Hertford Road, UK-Hoddesdon,  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg/10 mg: 04-2655  
10 mg/20 mg: 04-2656  
10 mg/40 mg: 04-2657  
10 mg/80 mg: 04-2658

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

2004-11-11/2010-02-25

**10. OPPDATERINGSDATO**

05.07.2011