

-Επισημαίνονται με πράσινο χρώμα οι πρόσθετες αλλαγές που έγιναν από τις Κυπριακές Αρχές στα πλαίσια της αξιολόγησης της τροποποίησης DE/H/xxxx/WS/612

-Αλλαγές που προτείνονται από την παρούσα τροποποίηση DE/H/xxxx/WS/673 (DE/H/3897/001-004/WS/019, Type IB—EU excipient guideline) επισημαίνονται με κίτρινο

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORVATEZ 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ORVATEZ 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ORVATEZ 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ORVATEZ 10 mg/80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 10, 20, 40 ή 80 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

### Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg/10 mg περιέχει 153 mg λακτόζη.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg/20 mg περιέχει 179 mg λακτόζη.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg/40 mg περιέχει 230 mg λακτόζη.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg/80 mg περιέχει 334 mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

10 mg/10 mg δισκίο: Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, σε σχήμα καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μεγέθους 12,74 mm x 5,10 mm με χαραγμένο το «257» στη μία πλευρά  
10 mg/20 mg δισκίο: Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, σε σχήμα καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μεγέθους 14,48 mm x 5,79 mm με χαραγμένο το «333» στη μία πλευρά  
10 mg/40 mg δισκίο: Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, σε σχήμα καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μεγέθους 16,38 mm x 6,27 mm με χαραγμένο το «337» στη μία πλευρά  
10 mg/80 mg δισκίο: Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, σε σχήμα καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μεγέθους 19,05 mm x 7,94 mm με χαραγμένο το «357» στη μία πλευρά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

Το ORVATEZ ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων (βλ. παράγραφο 5.1) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), που είτε έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με στατίνη είτε όχι.

### *Υπερχοληστερολαιμία*

Το ORVATEZ ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία, όταν η χορήγηση ενός προϊόντος συνδυασμού κρίνεται κατάλληλη:

- σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται κατάλληλα μόνο με στατίνη
- σε ασθενείς στους οποίους ήδη έχει χορηγηθεί στατίνη μαζί με εξετιμίμπη

### *Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)*

Το ORVATEZ ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα σε ενήλικες ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH). Οι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (π.χ. αφαίρεση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης – LDL).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

*Υπερχοληστερολαιμία και/ή Στεφανιαία Νόσος (με Ιστορικό Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ))*

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη διαιτητική αγωγή για τη μείωση λιπιδίων πριν και θα πρέπει να τη συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORVATEZ.

Το δοσολογικό εύρος του ORVATEZ είναι 10/10 mg ημερησίως έως 10/80 mg ημερησίως. Η τυπική δόση είναι 10/10 mg μία φορά την ημέρα. Κατά την έναρξη της θεραπείας ή την αναπροσαρμογή της δόσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο της χοληστερόλης με χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C), η κατάσταση κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και η ανταπόκριση στην υπάρχουσα θεραπεία μείωσης χοληστερόλης του ασθενούς.

Η δόση του ORVATEZ θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την γνωστή αποτελεσματικότητα της δοσολογίας των διαφόρων περιεκτικοτήτων του ORVATEZ (βλ. παράγραφο 5.1, Πίνακας 4) και την ανταπόκριση στην υπάρχουσα θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης. Η αναπροσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή παραπάνω.

### *Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία*

Η δόση του ORVATEZ σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10/10 έως 10/80 mg ημερησίως. Το ORVATEZ μπορεί να χορηγηθεί ως συμπληρωματικό άλλων θεραπειών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση LDL) σε αυτούς τους ασθενείς ή εάν τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

### *Ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φάρμακα*

Η δόση του ORVATEZ θα πρέπει να χορηγείται είτε  $\geq 2$  ώρες πριν ή  $\geq 4$  ώρες μετά τη χορήγηση σκευασμάτων που δεσμεύουν το χολικό οξύ.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιϊικούς παράγοντες για την ηπατίτιδα C elbasvir/grazoprevir ταυτόχρονα με το ORVATEZ, η δόση του ORVATEZ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg/ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ORVATEZ σε παιδιά δεν έχουν αποδειχθεί (βλ. παραγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το ORVATEZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το ORVATEZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

Το ORVATEZ προορίζεται για χορήγηση από το στόμα. Το ORVATEZ μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η θεραπεία με ORVATEZ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

Το ORVATEZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητα επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνουν 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN).

Το ORVATEZ αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν τα αντιικά για την ηπατίτιδα C glecaprevir/sofosbuvir.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Μυοπάθεια/Ραβδομύωση

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύωσης. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν ραβδομύωση λάμβαναν θεραπεία με μία στατίνη ταυτόχρονα με εξετιμίμπη. Ωστόσο, ραβδομύωση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εξετιμίμπης σε άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ραβδομύωση.

Το ORVATEZ περιέχει ατορβαστατίνη. Η ατορβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να επηρεάσει τους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια που μπορεί να εξελιχθούν σε ραβδομύωση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) (> 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο ULN), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια.

#### *Πριν τη θεραπεία*

Το ORVATEZ θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για ραβδομύωση. Θα πρέπει να γίνεται μέτρηση του επιπέδου της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας στις ακόλουθες καταστάσεις:

- νεφρική δυσλειτουργία,
- υποθυρεοειδισμό,
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών,
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με μια στατίνη ή φιβράτη,
- προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται σημαντικές ποσότητες αλκοόλ,
- σε ηλικιωμένους (ηλικία > 70 ετών), η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με την παρουσία άλλων παραγόντων προδιάθεσης για ραβδομύτωση,
- καταστάσεις στις οποίες μπορεί να συμβεί μια αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα, όπως οι αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5) και οι ειδικοί πληθυσμοί συμπεριλαμβανομένων των γενετικών υποπληθυσμών (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε αυτές τις καταστάσεις, ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Εάν τα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη (> 5 φορές x ULN), η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

#### *Μέτρηση της κρεατινοφωσφοκινάσης*

Η μέτρηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) δεν θα πρέπει να γίνεται μετά από εντατική άσκηση ή με την παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK καθώς αυτό καθιστά δύσκολη την ερμηνεία της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη (> 5 x ULN), θα πρέπει να γίνεται ξανά μέτρηση των επιπέδων μετά από 5 έως 7 ημέρες ώστε να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

#### *Κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

- Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα μυϊκό πόνο, κράμπες ή αδυναμία ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό ή εάν τα μυϊκά σημεία και συμπτώματα επιμένουν μετά τη διακοπή του ORVATEZ.
- Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά το διάστημα που ο ασθενής λαμβάνει τη θεραπευτική αγωγή του ORVATEZ, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων της CPK. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα της CPK είναι αυξημένα έως  $\leq 5$  x ULN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με ORVATEZ ή η έναρξη της αγωγής με ένα σκεύασμα που περιέχει άλλη στατίνη στη μικρότερη δόση και υπό στενή παρακολούθηση.
- Το ORVATEZ θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της CPK (> 10 xULN), ή εάν υπάρχει διάγνωση ή υποψία ραβδομύτωσης.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωση της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM). Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες.

Λόγω του συστατικού ατορβαστατίνη του ORVATEZ, ο κίνδυνος για ραβδομύλωση αυξάνεται όταν το ORVATEZ χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξάνουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα όπως οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή οι πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιοθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς πρωτεασών HIV συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, του tipranavir/ριτοναβίρης κλπ.). Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζίλης και άλλων παραγώγων ινικού οξέος, αντιικών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (της μποσεπρεβίρης, της τελαπρεβίρης, του elbasvir/grazoprevir), της ερυθρομυκίνης ή της νιασίνης. Εάν είναι δυνατόν, εναλλακτικές (χωρίς αλληλεπίδραση) θεραπείες, θα πρέπει να εξετάζονται αντί για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε περιπτώσεις στις οποίες η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το ORVATEZ είναι απαραίτητη, το όφελος και ο κίνδυνος από την ταυτόχρονη θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν την συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση του ORVATEZ. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται μια μικρότερη δόση έναρξης του ORVATEZ και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ατορβαστατίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με μορφές φουσιδικού οξέος συστηματικής χρήσης ή μέσα σε 7 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας του φουσιδικού οξέος. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται ουσιώδης, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακοπεί σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Υπήρξαν αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επανεισαχθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιστάσεις, στις οποίες απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για ταυτόχρονη χορήγηση του ORVATEZ και του φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για κάθε περίπτωση χωριστά και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

#### Δαπτομυκίνη

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας και/ή ραβδομύλωσης με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (π.χ. ατορβαστατίνη και εξετιμίμη/ατορβαστατίνη) όταν συγχωρηγούνται με δαπτομυκίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής με τη δαπτομυκίνη, καθώς καθένας από τους δύο παράγοντες μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια και/ή ραβδομύλωση όταν χορηγείται μεμονωμένα. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του ORVATEZ σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης της δαπτομυκίνης ώστε να λάβετε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (π.χ. ατορβαστατίνη και εξετιμίμη/ατορβαστατίνη) καθώς και για περαιτέρω καθοδήγηση σχετικά με την παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.5.).

### Ηπατικά Ένζυμα

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις ( $\geq 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο ULN) των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη θα πρέπει να κάνουν έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να ελέγχονται μέχρι να υποχωρήσουν οι μη φυσιολογικές τιμές. Εάν μια αύξηση των τρανσαμινασών μεγαλύτερη των 3 x ULN επιμένει, τότε συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή του ORVATEZ.

Το ORVATEZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

### Ηπατική Ανεπάρκεια

Το ORVATEZ δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, γιατί δεν είναι γνωστή η επίδραση της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

### Φιβράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν χορηγείται με φιβράτες δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως δεν συνιστάται η συγχορήγηση του ORVATEZ με τις φιβράτες (βλ. παράγραφο 4.5).

### Κυκλοσπορίνη

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη του ORVATEZ σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ORVATEZ και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αντιπηκτικά

Εάν το ORVATEZ προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή στη φλουϊνδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

### Πρόληψη Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

Σε μια post-hoc ανάλυση υποκατηγοριών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο (CHD) που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ο αυξημένος κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή βοθριωτού εμφράκτου κατά την εισαγωγή στην μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή βοθριωτού εμφράκτου, η αναλογία μεταξύ κινδύνου και οφέλους της ατορβαστατίνης 80 mg είναι αβέβαιη και ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).



### Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι παρουσίασε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με τη στατίνη θα πρέπει να διακοπεί.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η κανονική αγωγή για διαβήτη είναι κατάλληλη. Αυτός ο κίνδυνος αντισταθμίζεται ωστόσο από την μείωση των αγγειακών κινδύνων με στατίνες και επομένως δεν θα πρέπει να αποτελεί την αιτία για την διακοπή θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να εξετάζονται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

### Έκδοχα

Το ORVATEZ περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το ORVATEZ περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο και θεωρείται ότι είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν σε ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης. Φαρμακευτικά ή φυτικά προϊόντα που αναστέλλουν ορισμένα ένζυμα (π.χ. CYP3A4) ή/και τα μονοπάτια του μεταφορέα (π.χ. OATP1B) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομύωσης.

**Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης όλων των συγχορηγούμενων φαρμάκων ώστε να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με την ατορβαστατίνη ή/και το ενδεχόμενο μεταβολών του ενζύμου ή του μεταφορέα καθώς και για πιθανές προσαρμογές στη δόση και τα δοσολογικά σχήματα.**

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) και είναι υπόστρωμα των μεταφορέων του ήπατος, των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και 1B3 (OATP1B3) μεταφορέα. Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη ταυτοποιήθηκε επίσης ως υπόστρωμα της πρωτεΐνης πολυανθεκτικής αντίστασης 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), οι οποίες μπορεί να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση της ατορβαστατίνης μέσω των χοληφόρων οδών (βλ. παράγραφο 5.2). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή των πρωτεϊνών μεταφοράς μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του ORVATEZ με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως τα παράγωγα ινικού οξέος και η εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις **ORVATEZ**

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη συγχωρηγήθηκε με την ατορβαστατίνη.

#### *Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο ORVATEZ*

##### *Εξετιμίμπη*

*Αντιόξινα:* Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα μείωσε τον ρυθμό απορρόφησης της εξετιμίμπης, αλλά δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης. Ο μειωμένος αυτός ρυθμός απορρόφησης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικός.

*Χολεστυραμίνη:* Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση AUC της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) περίπου κατά 55 %. Η επιπρόσθετη μείωση της χοληστερόλης με χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C) λόγω της προσθήκης του ORVATEZ στη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

*Κυκλοσπορίνη:* Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με ένα υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμπη από μία άλλη μελέτη (n = 17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλά άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12-φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταυτόχρονα λάμβαναν μόνο εξετιμίμπη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, η καθημερινή χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με μία εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 100 mg κατά την ημέρα 7, οδήγησε σε μέση αύξηση 15 % στην AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10 % μείωση έως 51 % αύξηση) σε σύγκριση με μια εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνον. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχωρηγής της εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη του ORVATEZ σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ORVATEZ και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Φιβράτες:* Ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζίλης αύξησε τις συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμπης περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Παρόλο που οι αυξήσεις αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές, η συγχωρηγής του ORVATEZ με φιβράτες δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

## Ατορβαστατίνη

*Αναστολείς του CYP3A4:* Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1 και ειδικές πληροφορίες παρακάτω). Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HCV (π.χ. elbasvir/grazoprevir) και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, δαρουναβίρης, κλπ.) θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατόν. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το ORVATEZ δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική και μέγιστη δόση του ORVATEZ και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή (βλ. Πίνακα 1).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1). Αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας έχει παρατηρηθεί με την χρήση ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να αξιολογούν τις επιδράσεις της αμωδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Είναι γνωστό ότι η αμωδαρόνη και η βεραπαμίλη αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 και η συγχορήγηση με το ORVATEZ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Επομένως θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερης μέγιστης δόσης του ORVATEZ και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή όταν συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή μετά την έναρξη ή κατόπιν αναπροσαρμογών στη δοσολογία του αναστολέα.

*Αναστολείς της Πρωτεΐνης Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP):* Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ. elbasvir και grazoprevir) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας. Επομένως, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της ατορβαστατίνης με βάση τη συνταγογραφούμενη δόση. Η ταυτόχρονη χορήγηση του elbasvir και του grazoprevir με ατορβαστατίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα κατά 1,9-φορές (βλ. Πίνακα 1). Συνεπώς η δόση του ORVATEZ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικές αγωγές με προϊόντα που περιέχουν elbasvir ή grazoprevir (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4:* Ταυτόχρονη χορήγηση της ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπικίνη, υπερικό (St. John's wort)) μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπικίνης (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A4 και αναστολή του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1), συνιστάται η συγχορήγηση του ORVATEZ με ριφαμπικίνη ταυτόχρονα, καθώς η καθυστέρηση της χορήγησης ατορβαστατίνης, μετά από χορήγηση ριφαμπικίνης, έχει συσχετισθεί με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η επίδραση της ριφαμπικίνης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή και εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητα.

*Αναστολείς μεταφοράς:* Οι αναστολείς πρωτεϊνών μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν την συστηματική έκθεση στην ατορβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται μείωση της δόσης του ORVATEZ και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 1).

*Γεμφιβροζίλη/παράγωγα ινικού οξέος:* Η χρήση φιβρατών ως μονοθεραπεία σχετίζεται περιστασιακά με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση παραγώγων ινικού οξέος και ατορβαστατίνης.

*Εξετιμίμπη:* Η χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία έχει συνδεθεί με περιστατικά που σχετίζονται με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση αυτών των περιστατικών μπορεί επομένως να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

*Κολεστιπόλη:* Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25 %), όταν η κολεστιπόλη συγχωρηγήθηκε με ατορβαστατίνη. Ωστόσο, όταν η ατορβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδραση τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη από ότι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγούνταν ξεχωριστά.

*Φουσιδικό οξύ:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστος. Υπήρξαν αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό το συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με συστηματική χρήση φουσιδικού οξέος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή με ατορβαστατίνη σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. **Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.**

*Κολχικίνη:* Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας κατά την συγχωρήγηση της ατορβαστατίνης με κολχικίνη και θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την συνταγογράφηση της ατορβαστατίνης με κολχικίνη.

*Δαπτομυκίνη:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας και/ή ραβδομυόλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης και της δαπτομυκίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της προσωρινής διακοπής του ORVATEZ σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μποσεπρεβίρη:* Η έκθεση στην ατορβαστατίνη αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε μαζί με μποσεπρεβίρη. Όταν απαιτείται συγχωρήγηση με το ORVATEZ, θα πρέπει να εξετάζεται η χαμηλότερη δυνατή δόση του ORVATEZ για έναρξη, με τιτλοποίηση μέχρι την επιθυμητή κλινική επίδραση κατά τον έλεγχο της ασφάλειας και χωρίς να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ORVATEZ, η δόση του ORVATEZ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης με την μποσεπρεβίρη.

*Επιδράσεις του ORVATEZ στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*

*Εξετιμίμπη*

Σε προκλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η εξετιμίμπη δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εξετιμίμπης και των φαρμάκων που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 και 3A4 ή την N-ακετυλοτρανσφεράση.

**Αντιπηκτικά:** Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στο χρόνο προθρομβίνης σε μία μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, έχουν γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αύξηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή σε φλουϊνδιόνη. Εάν το ORVATEZ προστεθεί σε βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή στη φλουϊνδιόνη, το INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ατορβαστατίνη

**Διγοξίνη:** Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν ελαφρώς. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

**Από του στόματος αντισυλληπτικά:** Η συγχωρήγηση της ατορβαστατίνης με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νορεθιστερόνης και της αιθινυλοιστραδιόλης στο πλάσμα.

**Βαρφαρίνη:** Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς που λάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχωρήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως με βαρφαρίνη προκάλεσε μια μικρή μείωση κατά 1,7 δευτερόλεπτα στον χρόνο προθρομβίνης κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ημερών θεραπείας, η οποία επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα μέσα στις πρώτες 15 ημέρες θεραπείας με ατορβαστατίνη. Αν και έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με ORVATEZ σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δεν λαμβάνουν χώρα σημαντικές μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης. Όταν τεκμηριωθεί σταθεροποίηση του χρόνου προθρομβίνης, ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να παρακολουθείται στα συνήθη χρονικά διαστήματα, τα οποία προτείνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση του ORVATEZ μεταβληθεί ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

**Πίνακας 1**  
**Επιδράσεις Συγχωρηγούμενων Φαρμακευτικών Προϊόντων στη Φαρμακοκινητική της Ατορβαστατίνης**

Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν και Δοσολογικό Σχήμα	Ατορβαστατίνη		ORVATEZ
	Δόση (mg)	Μεταβολή στην AUC <sup>&amp;</sup>	Κλινική Σύσταση <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ριτοναβίρη 200 mg BID, 8 ημέρες (Ημέρες 14 έως 21)	40 mg την Ημέρα 1, 10 mg την Ημέρα 20	↑ 9,4 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχωρήγηση με το ORVATEZ είναι απαραίτητη, η δόση του ORVATEZ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/10 mg ημερησίως.
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημερησίως, σταθερή δόση	10 mg OD για 28 ημέρες	↑ 8,7 φορές	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Λοπιναβίρη 400 mg BID / Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	20 mg OD για 4 ημέρες	↑ 5,9 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με το ORVATEZ είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης του ORVATEZ. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση του ORVATEZ υπερβαίνει τα 10/20 mg.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID, 9 ημέρες	80 mg OD για 8 ημέρες	↑ 4,4 φορές	
Σακουϊναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη 300 mg BID από τις Ημέρες 5 - 7, αύξηση στα 400 mg BID την Ημέρα 8, Ημέρες 5-18, 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης της ατορβαστατίνης	40 mg OD για 4 ημέρες	↑ 3,9 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με το ORVATEZ είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης του ORVATEZ. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση του ORVATEZ υπερβαίνει τα 10/40 mg.
Δαρουναβίρη 300 mg BID / Ριτοναβίρη 100 mg BID, 9 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑ 3,3 φορές	
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 4 ημέρες	40 mg SD	↑ 3,3 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID / Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑ 2,5 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 1.400 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑ 2,3 φορές	
Νελφίναβιρη 1.250 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 28 ημέρες	↑ 1,7 φορές <sup>^</sup>	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Χυμός γκρέιπφρουτ, 240 ml OD *	40 mg SD	↑ 37%	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ORVATEZ.
Διλτιαζέμη 240 mg OD, 28 ημέρες	40 mg SD	↑ 51%	Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών κατόπιν έναρξης ή αναπροσαρμογής της δόσης της διλτιαζέμης.

Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	10 mg SD	↑ 33%^	Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, εφάπαξ δόση	80 mg SD	↑ 18%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg QID, 2 εβδομάδες	10 mg OD για 4 εβδομάδες	↓ λιγότερο από 1%^	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αργιλίου, 30 mL QID, 2 εβδομάδες	10 mg OD για 4 εβδομάδες	↓ 35%^	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg OD, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	↓ 41%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)	40 mg SD	↑ 30%	Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση του ORVATEZ με ριφαμπικίνη, με κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 5 ημέρες (χωριστές δόσεις)	40 mg SD	↓ 80%	
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 35%	Δεν συνιστάται.
Φαινοφιβράτη 160 mg OD, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 3%	Δεν συνιστάται.
Μποσεπρεβίρη 800 mg TID, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 2,3 φορές	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με μποσεπρεβίρη, η δόση του ORVATEZ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως.
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 ημέρες	10 mg SD	↑ 1,94 φορές	Η δόση του ORVATEZ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει μια ημερήσια δόση των 10/20 mg κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με προϊόντα που περιέχουν elbasvir ή grazoprevir.

Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ημέρες	10 mg OD για 7 ημέρες	↑ 8,3 φορές	Η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν glecaprevir ή pibrentasvir αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
--	-----------------------	-------------	--

- & Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές χ-φορές απεικονίζουν απλή αναλογία μεταξύ συγχορήγησης και ατορβαστατίνης μόνο (δηλ., 1-φορά = καμία μεταβολή). Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλ., 0% = καμία μεταβολή)
- # Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για κλινική σημαντικότητα
- \* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά, τα οποία αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Λήψη ενός ποτηριού των 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα μείωση της AUC του δραστικού ορθοϋδρόξυ-μεταβολίτη κατά 20,4 %. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (περισσότερο από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC της δραστικής (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες)
- ^ Ολική ισοδύναμη δραστηριότητα ατορβαστατίνης  
Αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, μείωση ως “↓”  
OD = Μία Φορά Ημερησίως, SD = Εφάπαξ Δόση, BID = Δύο Φορές Ημερησίως, TID = Τρεις Φορές Ημερησίως, QID = Τέσσερις Φορές Ημερησίως

## Πίνακας 2 Επίδραση της Ατορβαστατίνης στη Φαρμακοκινητική Συγχορηγούμενων Φαρμακευτικών Προϊόντων

Ατορβαστατίνη και Δοσολογικό Σχήμα	Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν		ORVATEZ
	Φαρμακευτικό Προϊόν/Δόση (mg)	Μεταβολή στην AUC <sup>&amp;</sup>	Κλινική Σύσταση
80 mg OD για 10 ημέρες	Διγοξίνη 0,25 mg OD, 20 ημέρες	↑ 15%	Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg OD για 22 ημέρες	Από του στόματος αντισυλληπτικό OD, 2 μήνες -νορεθιστερόνη 1 mg -αιθινυλ-οιστραδιόλη 35 μg	↑ 28% ↑ 19%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
80 mg OD για 15 ημέρες	* Φαιναζόνη, 600 mg SD	↑ 3%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg OD για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1.400 mg BID, 14 ημέρες	↓ 27%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.

- & Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλ., 0% = καμία μεταβολή)
- \* Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φαιναζόνης έδειξαν λίγη ή μη ανιχνεύσιμη επίδραση στην κάθαρση της φαιναζόνης  
Αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, μείωση ως “↓”  
OD = Μία Φορά Ημερησίως, SD = Εφάπαξ δόση, BID = Δύο φορές Ημερησίως



#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### *Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία*

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Κύηση

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια χρόνια διαδικασία και συνήθως η διακοπή της θεραπείας με φάρμακα που μειώνουν τα λιπίδια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχει μικρή επίδραση στο μακροχρόνιο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

##### *ORVATEZ*

Το ORVATEZ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ORVATEZ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το ORVATEZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που είναι έγκυες, προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υποψιάζονται ότι είναι έγκυες. Η θεραπεία με ORVATEZ θα πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρις ότου προσδιοριστεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης και της ατορβαστατίνης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια κύησης υπέδειξε ότι σε έλεγχο σχετικό με τις αρθρώσεις υπήρξε μια αύξηση στις σκελετικές μεταβολές «μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων» στην ομάδα της υψηλής δόσης εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την μείωση που παρατηρήθηκε στο σωματικό βάρος των εμβρύων. Σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης παρατηρήθηκε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σκελετικών δυσμορφιών (συνενωμένων στερνιδίων, συνενωμένων ουραίων σπονδύλων και ασύμμετρων μεταβολών στερνιδίων).

##### *Ατορβαστατίνη*

Η ασφάλεια στις έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ατορβαστατίνη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομητρικής έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Η θεραπεία της μητέρας με ατορβαστατίνη κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού στο έμβρυο, το οποίο είναι η πρόδρομος ένωση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

##### *Εξετιμίμπη*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα για τη χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία **δεν έχουν δείξει άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις** στην εγκυμοσύνη, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στη γέννηση ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Θηλασμός

Το ORVATEZ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που λαμβάνουν ORVATEZ δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η εξετιμίμπη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι παρόμοιες με αυτές στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν τα δραστικά συστατικά του ORVATEZ εκκρίνονται στο μητρικό γάλα στους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 4.3).

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το ORVATEZ.

### Ατορβαστατίνη

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή των θηλέων.

### Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων αρουραίων.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ORVATEZ έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το ORVATEZ (ή η συγχορήγηση της εξετιμίμπης και της ατορβαστατίνης ισοδύναμη με το ORVATEZ) έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε περισσότερους από 2.400 ασθενείς σε 7 κλινικές δοκιμές.

### Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του ORVATEZ (ή η συγχορήγηση της εξετιμίμπης και της ατορβαστατίνης ισοδύναμη με το ORVATEZ) ή της εξετιμίμπης ή της ατορβαστατίνης ή εκείνες που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του ORVATEZ ή της εξετιμίμπης ή της ατορβαστατίνης, παρατίθενται στον Πίνακα 3. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 3**  
**Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

<b>Κατηγορία οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Συχνότητα	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Όχι συχνές	γρίπη
Μη γνωστές	ρινοφαρυγγίτιδα
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα, εξάνθημα και κνίδωση
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Μη γνωστές	μειωμένη όρεξη, ανορεξία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	κατάθλιψη, αϋπνία, διαταραχή ύπνου
Μη γνωστές	εφιάλτες
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	ζάλη, δυσγευσία, κεφαλαλγία, παραισθησία

Μη γνωστές	υπαισθησία, αμνησία, περιφερική νευροπάθεια
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Μη γνωστές	όραση θαμπή, οπτική διαταραχή
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Μη γνωστές	εμβοές, απώλεια ακοής
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	φλεβοκομβική βραδυκαρδία
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	έξαψη
Μη γνωστές	υπέρταση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Όχι συχνές	δύσπνοια
Μη γνωστές	βήχας, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Συχνές	διάρροια
Όχι συχνές	κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, συχνές κενώσεις, γαστρίτιδα, ναυτία, δυσφορία του στομάχου
Μη γνωστές	παγκρεατίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ερυγή, έμετος, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Μη γνωστές	ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα, χολόσταση, θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Όχι συχνές	ακμή, κνίδωση
Μη γνωστές	αλωπεκία, δερματικό εξάνθημα, κνησμός, πολύμορφο ερύθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα, δερματίτιδα πομφολυγώδης συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές	μυαλγία
Όχι συχνές	αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκή κόπωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, άλγος άκρου
Μη γνωστές	μυοπάθεια/ραβδομύολυση, ρήξη μυός, τενοντίτιδα μερικές φορές επιπλεκόμενη με ρήξη, αυχεναλγία, διόγκωση άρθρωσης, μυοσίτιδα, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4)
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Μη γνωστές	γυναικομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές	εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, οίδημα
Μη γνωστές	θωρακικό άλγος, άλγος, περιφερικό οίδημα, πυρεξία
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Όχι συχνές	αυξημένη ALT και/ή AST, αυξημένη αλκαλική

	φωσφατάση, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) του αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, αυξημένο σωματικό βάρος
Μη γνωστές	λευκοκύτταρα ούρων θετικά

### Εργαστηριακές Τιμές

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης σημαντικών κλινικά αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$ , διαδοχικά) ήταν 0,6 % για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ORVATEZ. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δεν σχετιζόνταν με χολόσταση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα αυθόρμητα ή μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- σεξουαλική δυσλειτουργία
- εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)
- σακχαρώδης διαβήτης: η συχνότητα θα εξαρτηθεί από τη παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος σε κατάσταση νηστείας  $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ , BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης)

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### *ORVATEZ*

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Θα πρέπει να διεξάγονται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας και να παρακολουθούνται τα επίπεδα της CPK στον ορό.

### *Εξετιμίμψη*

Σε κλινικές μελέτες η χορήγηση της εξετιμίμψης, 50 mg/ημερησίως σε 15 υγιή άτομα για έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημερησίως σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία για έως 56 ημέρες ήταν γενικά καλά ανεκτή. Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας, από τις οποίες οι περισσότερες δεν έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές. Στα ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ δόσεις χορηγούμενες από το στόμα των 5.000 mg/kg εξετιμίμψης σε αρουραίους και ποντικούς και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

### *Ατορβαστατίνη*

Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης της ατορβαστατίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να ενισχύσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, κωδικός ATC: C10BA05

Το ORVATEZ (εξετιμίμη/ατορβαστατίνη) είναι ένα προϊόν που ελαττώνει τα λιπίδια, αναστέλλοντας επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και συναφών φυτικών στερολών και την ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης.

### Μηχανισμός δράσης

#### *ORVATEZ*

Η χοληστερόλη του πλάσματος προέρχεται από την εντερική απορρόφηση και την ενδογενή σύνθεση. Το ORVATEZ περιέχει εξετιμίμη και ατορβαστατίνη, δύο παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια με αλληλοσυμπληρούμενο μηχανισμό δράσης. Το ORVATEZ μειώνει την αυξημένη ολική χοληστερόλη (ολική-C), την LDL-C, την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B), τα τριγλυκερίδια (TG) και την χοληστερόλη με μη-υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (non HDL-C) και αυξάνει την χοληστερόλη με υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C) μέσω διπλής αναστολής της απορρόφησης και σύνθεσης της χοληστερόλης.

#### *Εξετιμίμη*

Η εξετιμίμη αναστέλλει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης. Η εξετιμίμη χορηγούμενη από το στόμα είναι δραστική και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες σκευασμάτων που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ. στατίνες, ενώσεις που δεσμεύουν τα χολικά οξέα [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμης είναι ο μεταφορέας στερόλης, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), που είναι υπεύθυνος για την εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Η εξετιμίμη εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και εμποδίζει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε μια μείωση της προσαγόμενης εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και από κοινού, οι δύο αυτοί διαφορετικοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματικά μείωση της χοληστερόλης. Σε μία κλινική μελέτη 2 - εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εξετιμίμη ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54 % σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Διεξήχθη μία σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιορισθεί η εκλεκτικότητα της εξετιμίμης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμη ανέστειλε την απορρόφηση της [<sup>14</sup>C] χοληστερόλης χωρίς καθόλου επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, λιπαρών οξέων, χολικών οξέων, προγεστερόνης, αιθινυλ-οιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και D.

#### *Ατορβαστατίνη*

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, ενός ενζύμου που περιορίζει το ρυθμό και που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχών υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχέας).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών στον ορό, αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων, σε συνδυασμό με μια ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έναν πληθυσμό ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα λιπίδια.

Η ατορβαστατίνη σε μια μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχτηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30 % - 46 %), της LDL-C (41 % - 61 %), της απολιποπρωτεΐνης Β (34 % - 50 %) και των τριγλυκεριδίων (14 % - 33 %), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το ORVATEZ μείωσε σημαντικά την ολική C, την LDL-C, την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την HDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

#### *Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία*

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 628 ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο, εξετιμίμπη (10 mg), ατορβαστατίνη (10 mg, 20 mg, 40 mg ή 80 mg) ή συγχορηγούμενη εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη ισοδύναμη με το ORVATEZ (10/10, 10/20, 10/40 και 10/80) για έως 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς που λάμβαναν όλες τις δοσολογίες του ORVATEZ συγκρίθηκαν με αυτούς που λάμβαναν όλες τις δοσολογίες της ατορβαστατίνης. Το ORVATEZ μείωσε την ολική C, την LDL-C, την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG) και την non HDL-C και αύξησε σημαντικά την HDL-C περισσότερο από ότι η ατορβαστατίνη μόνη της. (Βλέπε Πίνακα 4.)

**Πίνακας 4**  
**Ανταπόκριση στο ORVATEZ σε Ασθενείς με Πρωτοπαθή Υπερλιπιδαιμία**  
**(Μέση<sup>α</sup> % Μεταβολή από την Αρχική Τιμή Χωρίς Θεραπεία<sup>β</sup> στις**  
**12 εβδομάδες)**

<b>Θεραπεία (Ημερήσια Δόση)</b>	<b>N</b>	<b>Ολική-C</b>	<b>LDL-C</b>	<b>Apo B</b>	<b>TG<sup>α</sup></b>	<b>HDL-C</b>	<b>Non-HDL-C</b>
Συγκεντρωτικά στοιχεία (Όλες οι δόσεις του ORVATEZ) <sup>γ</sup>	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Συγκεντρωτικά στοιχεία (Όλες οι δόσεις της ατορβαστατίνης) <sup>γ</sup>	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Εζετιμίμη 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Εικονικό φάρμακο	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
ORVATEZ ανά δόση							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Ατορβαστατίνη ανά δόση							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

<sup>α</sup> Για τα τριγλυκερίδια, διάμεση % μεταβολή από την αρχική τιμή

<sup>β</sup> Αρχική τιμή – χωρίς κανένα φαρμακευτικό προϊόν που μειώνει τα λιπίδια

<sup>γ</sup> Οι συγκεντρωτικές δόσεις του ORVATEZ (10/10-10/80 mg), μείωσαν σημαντικά την ολική C, την LDL-C, την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG), την non-HDL-C και αύξησαν σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με όλες τις συγκεντρωτικές δόσεις της ατορβαστατίνης (10-80 mg)

Σε μία ελεγχόμενη μελέτη, την μελέτη Τιτλοποίησης της Ατορβαστατίνης έναντι της Εζετιμίμης που προστίθεται στην Ατορβαστατίνη σε Ασθενείς με Υπερχοληστερολαιμία, την μελέτη TEMPO (Titration of Atorvastatin Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia), 184 ασθενείς με ένα επίπεδο της LDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l και  $\leq 4,1$  mmol/l και σε μέτρια αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD), έλαβαν ατορβαστατίνη 20 mg για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση. Ασθενείς που δεν είχαν την LDL-C σε επίπεδο  $< 2,6$  mmol/l τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε συγχορηγούμενη εζετιμίμη και ατορβαστατίνη (ισοδύναμη με το ORVATEZ 10/20) είτε ατορβαστατίνη 40 mg για 6 εβδομάδες.

Το ORVATEZ 10/20 ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σχέση με τον διπλασιασμό της δόσης της ατορβαστατίνης σε 40 mg όσον αφορά την περαιτέρω μείωση της ολικής C (-20 % έναντι -7 %), της LDL-C (-31 % έναντι -11 %), της Apo B (-21 % έναντι -8 %) και της non-HDL-C (-27 % έναντι -10 %). Τα αποτελέσματα της HDL-C και των τριγλυκεριδίων (TG) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά. Επίσης, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ORVATEZ 10/20 πέτυχαν τον στόχο της LDL-C  $< 2,6$  mmol/l συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν ατορβαστατίνη 40 mg, δηλαδή το 84 % έναντι του 49 %.

Σε μία ελεγχόμενη μελέτη, την μελέτη της Εξετιμίμπης Μαζί με Ατορβαστατίνη έναντι της Τιτλοποίησης της Ατορβαστατίνης στην Επίτευξη του Στόχου για Χαμηλότερη LDL-C σε Υπερχοληστερολαιμικούς Ασθενείς, την μελέτη EZ-PATH (The Ezetimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients), 556 ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά και με επίπεδο της LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l και  $\leq 4,1$  mmol/l έλαβαν ατορβαστατίνη 40 mg για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση. Ασθενείς που δεν είχαν την LDL-C σε επίπεδο  $< 1,8$  mmol/l τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε συγχρηγούμενη εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη (ισοδύναμη με το ORVATEZ 10/40) είτε ατορβαστατίνη 80 mg για 6 εβδομάδες.

Το ORVATEZ 10/40 ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σχέση με τον διπλασιασμό της δόσης της ατορβαστατίνης σε 80 mg όσον αφορά την περαιτέρω μείωση της ολικής C (-17 % έναντι -7 %), της LDL-C (-27 % έναντι -11 %), της Apo B (-18 % έναντι -8 %), των τριγλυκεριδίων TG (-12 % έναντι -6 %) και της non-HDL-C (-23 % έναντι -9 %). Τα αποτελέσματα της HDL-C μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά. Επίσης, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ORVATEZ 10/40 πέτυχαν τον στόχο της LDL-C  $< 1,8$  mmol/l συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν ατορβαστατίνη 80 mg, δηλαδή το 74 % έναντι του 32 %.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων, 308 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που λάμβαναν ατορβαστατίνη και δεν είχαν επιτύχει τον στόχο στην μείωση της LDL-C σύμφωνα με το πρόγραμμα National Cholesterol Education Program (NCEP) (ο στόχος της LDL-C βασίζεται στην αρχική τιμή της LDL-C και στην κατάσταση κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD)) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμπη 10 mg είτε εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της συνεχιζόμενης θεραπείας τους με ατορβαστατίνη.

Μεταξύ των ασθενών που δεν βρίσκονταν στον στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~83%), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με ατορβαστατίνη πέτυχαν τον στόχο LDL-C συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συγχρηγούμενο με ατορβαστατίνη, δηλαδή 67 % έναντι 19 %. Η εξετιμίμπη προστιθέμενη στη θεραπεία της ατορβαστατίνης μείωσε σημαντικά περισσότερο την LDL-C από ότι το εικονικό φάρμακο προστιθέμενο στη θεραπεία της ατορβαστατίνης, δηλαδή 25 % έναντι 4 %. Η εξετιμίμπη προστιθέμενη στη θεραπεία της ατορβαστατίνης επίσης μείωσε σημαντικά περισσότερο την ολική C, την Apo B και τα τριγλυκερίδια (TG) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο προστιθέμενο στη θεραπεία της ατορβαστατίνης.

Σε μία ελεγχόμενη 2-φάσεων μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, 1.539 ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια, με ένα επίπεδο της LDL-C μεταξύ 2,6 και 4,1 mmol/l, οι οποίοι λάμβαναν ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν: ατορβαστατίνη 20 mg, ροσουβαστατίνη 10 mg ή ORVATEZ 10/10. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας (Φάση I), οι ασθενείς που λάμβαναν ατορβαστατίνη 20 mg και δεν κατάφεραν να επιτύχουν ένα επίπεδο της LDL-C  $< 2,6$  mmol/l, άλλαξαν είτε σε ατορβαστατίνη 40 mg είτε σε ORVATEZ 10/20 για 6 εβδομάδες (Φάση II) και παρομοίως οι ασθενείς που λάμβαναν ροσουβαστατίνη 10 mg κατά τη διάρκεια της Φάσης I άλλαξαν είτε σε ροσουβαστατίνη 20 mg είτε σε ORVATEZ 10/20. Οι μειώσεις στην LDL-C και οι συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας θεραπείας του ORVATEZ και των άλλων ομάδων θεραπείας που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.



**Πίνακας 5**  
**Ανταπόκριση του ORVATEZ\* σε Ασθενείς σε Υψηλό Κίνδυνο με επίπεδο**  
**LDL-C Μεταξύ 2,6 και 4,1 mmol/l που λαμβάνουν 10 mg Ατορβαστατίνης**  
**Ημερησίως κατά την έναρξη**

Θεραπεία	N	Επί τοις εκατό Μεταβολή από την Αρχική τιμή <sup>†</sup>					
		Ολική-C	LDL-C	Αpo B	TG <sup>‡</sup>	HDL-C	Non-HDL-C
<b>Φάση I</b>							
Αλλαγή από							
ατορβαστατίνη 10 mg							
ORVATEZ 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Ατορβαστατίνη 20 mg	480	-6,4 <sup>§</sup>	-9,5 <sup>§</sup>	-6,0 <sup>¶</sup>	-3,9	-1,1	-8,1 <sup>§</sup>
Ροσουβαστατίνη 10 mg	939	-7,7 <sup>§</sup>	-13,0 <sup>§</sup>	-6,9 <sup>#</sup>	-1,1	+1,1	-10,6 <sup>§</sup>
<b>Φάση II</b>							
Αλλαγή από							
ατορβαστατίνη 20 mg							
ORVATEZ 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Ατορβαστατίνη 40 mg	124	-3,8 <sup>p</sup>	-6,9 <sup>p</sup>	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 <sup>p</sup>
Αλλαγή από							
ροσουβαστατίνη 10 mg							
ORVATEZ 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Ροσουβαστατίνη 20 mg	205	-4,5 <sup>p</sup>	-7,5 <sup>p</sup>	-4,1 <sup>p</sup>	-3,2 <sup>b</sup>	+0,8	-6,4 <sup>p</sup>

\* Συγχρηγούμενη εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη ισοδύναμη με το ORVATEZ 10/10 ή το ORVATEZ 10/20

<sup>†</sup> M-Εκτιμητές (με βάση την μέθοδο Huber. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) και η τιμή-p ελήφθησαν με την εφαρμογή ενός ανθεκτικού μοντέλου παλινδρόμησης (robust Regression model) με παραμέτρους τη θεραπεία και την αρχική τιμή)

<sup>‡</sup> Οι επί τοις εκατό μεταβολές του γεωμετρικού μέσου από την αρχική τιμή για τα τριγλυκερίδια (TG) υπολογίστηκαν με βάση τον αντίστροφο μετασχηματισμό μέσω ύψωσης σε δύναμη μέσω βασισμένων σε μοντέλο ελαχίστων τετραγώνων (LS) και εκφρασμένο ως (γεωμετρικός μέσος - 1) πολλαπλασιασμένο με 100.

<sup>§</sup> p<0,001 έναντι του ORVATEZ 10/10

<sup>¶</sup> p<0,01 έναντι του ORVATEZ 10/10

<sup>#</sup> p<0,05 έναντι του ORVATEZ 10/10

<sup>p</sup> p<0,001 έναντι του ORVATEZ 10/20

<sup>b</sup> p<0,05 έναντι του ORVATEZ 10/20

Ο πίνακας 5 δεν περιέχει δεδομένα σύγκρισης των επιδράσεων του ORVATEZ 10/10 ή 10/20 με δόσεις υψηλότερες της ατορβαστατίνης 40 mg ή της ροσουβαστατίνης 20 mg.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την μελέτη Μείωσης της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου με Επιθετική Ελάττωση της Χοληστερόλης, την μελέτη MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering), ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ατορβαστατίνη 80 mg/ημερησίως (n = 1.538) ή εικονικό φάρμακο (n = 1.548). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διήρκησε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημερησίως παρείχε μία μείωση 16 % (p = 0,048) στον κίνδυνο του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου: θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο. Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26 % της επανεισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου (p = 0,018).

Το ORVATEZ περιέχει ατορβαστατίνη. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), αξιολογήθηκε η επίδραση της ατορβαστατίνης 10 mg στη θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD) σε 10.305 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 40-80 ετών και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC)  $\leq 6,5$  mmol/l και με τουλάχιστον τρεις παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μια διάμεση περίοδο διάρκειας 3,3 ετών. Η ατορβαστατίνη 10 mg μείωσε σημαντικά ( $p < 0,001$ ) τον σχετικό κίνδυνο για: θανατηφόρα στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD) μαζί με τα μη-θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου κατά 36 % (απόλυτη μείωση κινδύνου = 1,1 %), τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα και τις διαδικασίες επαναγγείωσης κατά 20 % (απόλυτη μείωση κινδύνου = 1,9 %) και τα συνολικά στεφανιαία συμβάματα κατά 29 % (απόλυτη μείωση κινδύνου = 1,4 %).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την μελέτη Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), αξιολογήθηκε η επίδραση της ατορβαστατίνης 10 mg στα τελικά σημεία καρδιαγγειακής νόσου (CVD) σε 2.838 ασθενείς, ηλικίας 40-75 ετών, οι οποίοι είχαν διαβήτη τύπου 2 και έναν ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, LDL  $\leq 4,1$  mmol/l και τριγλυκερίδια (TG)  $\leq 6,8$  mmol/l. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μια διάμεση περίοδο διάρκειας 3,9 ετών. Η ατορβαστατίνη 10 mg μείωσε σημαντικά ( $p < 0,05$ ): το ποσοστό των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 37 % (απόλυτη μείωση κινδύνου = 3,2 %), τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 48 % (απόλυτη μείωση κινδύνου = 1,3 %) και τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) κατά 42 % (απόλυτη μείωση κινδύνου = 1,9 %).

#### ***Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων***

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 18.144 ασθενείς εντάχθηκαν εντός 10 ημερών από την εισαγωγή τους σε νοσοκομείο για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ, είτε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [OEM], είτε ασταθής στηθάγχη [ΑΣ]). Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:1 να λάβουν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg ( $n = 9.067$ ) είτε σιμβαστατίνη 40 mg ( $n = 9.077$ ) και με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,0 χρόνων.

Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 63,6 έτη, το 76 % ήταν άνδρες, το 84 % ήταν Καυκάσιοι και το 27 % ήταν διαβητικοί. Η μέση τιμή της LDL-C κατά τη χρονική στιγμή του συμβάντος ένταξης στη μελέτη ήταν 80 mg/dl (2,1 mmol/l) για εκείνους που λάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία ( $n = 6.390$ ) και 101 mg/dl (2,6 mmol/l) για εκείνους που δεν είχαν λάβει προηγούμενη υπολιπιδαιμική θεραπεία ( $n = 11.594$ ). Πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), το 34 % των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με στατίνη. Στον ένα χρόνο, η μέση LDL-C σε ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία ήταν 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) για την ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) για την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη.

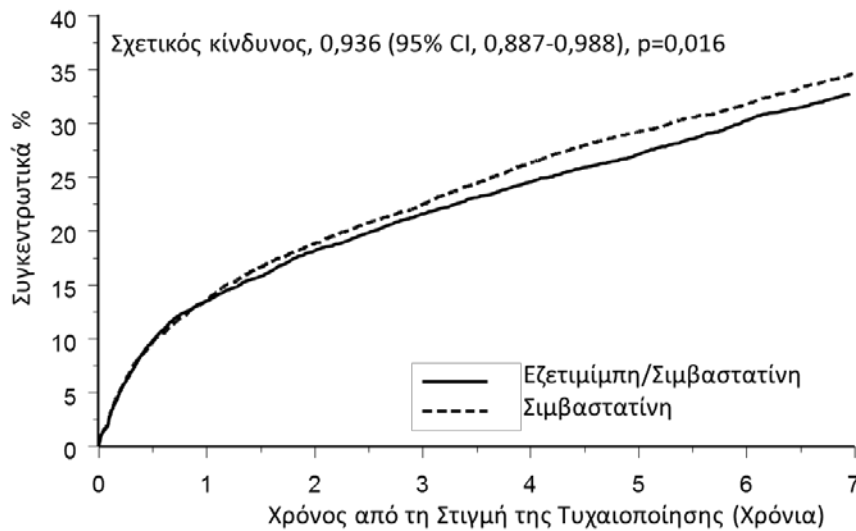
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η σύνθεση θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ, που ορίζονται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που χρειάστηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο ή οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη ανάθεση θεραπείας) και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη παρείχε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, των μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ) και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 6,4 %,  $p = 0,016$ ). Το κύριο καταληκτικό σημείο συνέβη στους 2.572 από τους 9.067 ασθενείς (ποσοστό Kaplan-Meier [KM] 7-χρόνων 32,72 %) στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στους 2.742 από τους 9.077 ασθενείς (ποσοστό KM 7-χρόνων 34,67 %) στην ομάδα της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. (Βλ. Σχήμα 1 και Πίνακα 6.) Αυτό το επιπρόσθετο

όφελος αναμένεται να είναι παρόμοιο με τη συγχορήγηση εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου.

Υπήρξε ένα συνολικό όφελος σε όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια. Ωστόσο, υπήρξε μια μικρή μη σημαντική αύξηση στο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην ομάδα της εξετιμίμπης-σιμβαστατίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από τη συγχορήγηση εξετιμίμπης με ισχυρότερες στατίνες σε μακροχρόνιες μελέτες έκβασης δεν έχει αξιολογηθεί.

Τα αποτελέσματα της αγωγής με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη σε πολλές υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένου φύλου, ηλικίας, φυλής, ιατρικού ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη, επιπέδων λιπιδίων κατά την ένταξη στη μελέτη, προηγούμενης θεραπείας με στατίνη, προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου και υπέρτασης, ήταν γενικά σε συμφωνία με τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης.

**Σχήμα 1: Επίδραση της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στο Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο του Θανάτου Καρδιαγγειακής Αιτιολογίας, του Μείζονος Στεφανιαίου Συμβάματος ή του Μη θανατηφόρου Εγκεφαλικού Επεισοδίου**



Ατομα σε κίνδυνο								
Εξετιμίμπη/Σιμβαστατίνη	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Σιμβαστατίνη	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

**Πίνακας 6**  
**Μείζονα Καρδιαγγειακά Συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας σε Όλους τους Ασθενείς που**  
**Τυχαιοποιήθηκαν στην IMPROVE-IT**

Έκβαση	Εξετιμίμη/Σιμβαστατίνη 10/40 mg* (N=9.067)		Σιμβαστατίνη 40 mg† (N=9.077)		Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	τιμή-p
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
<b>Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο</b>						
<b>Αποτελεσματικότητας</b>						
(Θάνατος Καρδιαγγειακής Αιτιολογίας, Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο)						
	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Στοιχεία Κύριου Σύνθετου Καταληκτικού Σημείου και Επιλεγμένα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας</b> (πρώτη εμφάνιση συγκεκριμένου συμβάματος οποιαδήποτε χρονική στιγμή)						
Θάνατος Καρδιαγγειακής Αιτιολογίας	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Μείζον Στεφανιαίο Συμβάν:						
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα Μυοκαρδίου	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ασταθής στηθάγχη που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

\* Στο 6% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμη/σιμβαστατίνη 10/80 mg

† Στο 27% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg

‡ Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 7 χρόνια

### *Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)*

Μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων διεξήχθη σε ασθενείς με κλινική και/ή γονοτυπική διάγνωση Ομόζυγης Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας (HoFH). Αναλύθηκαν τα δεδομένα μιας υποομάδας ασθενών (n = 36) που λάμβαναν ατορβαστατίνη 40 mg κατά την έναρξη. Αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης από 40 σε 80 mg (n = 12) προκάλεσε μείωση της LDL-C κατά 2 % σε σχέση με την αρχική τιμή με ατορβαστατίνη 40 mg. Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης και της ατορβαστατίνης, ισοδύναμη με το ORVATEZ (10/40 και 10/80 συγκεντρωτικά, n = 24), προκάλεσε μείωση της LDL-C κατά 19 % σε σχέση με την αρχική τιμή με ατορβαστατίνη 40 mg. Σε αυτούς τους ασθενείς που συγχορηγήθηκε εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη ισοδύναμη με το ORVATEZ (10/80, n = 12) παρουσιάστηκε μείωση της LDL-C κατά 25 % σε σχέση με την αρχική τιμή με ατορβαστατίνη 40 mg.

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης διάρκειας 12 εβδομάδων, στους ασθενείς που επιλέχθηκαν (n = 35) και οι οποίοι λάμβαναν ατορβαστατίνη 40 mg κατά την έναρξη, συγχορηγήθηκε εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη ισοδύναμη με το ORVATEZ 10/40 για ένα πρόσθετο διάστημα έως 24 μήνες. Μετά από μία περίοδο θεραπείας τουλάχιστον 4 εβδομάδων, η δόση της ατορβαστατίνης θα μπορούσε να διπλασιαστεί σε μια μέγιστη δόση των 80 mg. Στο τέλος των 24 μηνών, το ORVATEZ (10/40 και 10/80 συγκεντρωτικά) προκάλεσε μείωση της LDL-C σε συμφωνία με αυτή που παρατηρήθηκε στη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ORVATEZ σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας και της μικτής υπερλιπιδαιμίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### *ORVATEZ*

Το ORVATEZ έχει αποδειχτεί να είναι βιοϊσοδύναμο με την συγχορήγηση αντίστοιχων δόσεων δισκίων εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης.

### Απορρόφηση

#### *ORVATEZ*

Οι επιδράσεις ενός γεύματος υψηλού σε λιπαρά στη φαρμακοκινητική της εξετιμίμπης και της ατορβαστατίνης όταν χορηγούνται ως δισκία του ORVATEZ είναι συγκρίσιμες με αυτές που αναφέρθηκαν για τα ξεχωριστά δισκία.

### *Εξετιμίμπη*

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται σε μεγάλο βαθμό σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο εξετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) εμφανίζονται μέσα σε 1 έως 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης και σε 4 έως 12 ώρες για την εξετιμίμπη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης δεν μπορεί να προσδιορισθεί επειδή το συστατικό είναι ουσιαστικά αδιάλυτο σε υδατικά διαλύματα, που είναι κατάλληλα για ενέσιμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή μη-λιπαρά γεύματα) δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμπης, όταν αυτή χορηγήθηκε ως δισκία των 10 mg.

### Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) εμφανίζονται εντός 1 έως 2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95 % έως 99 % των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12 % ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της HMG-CoA αναγωγάσης είναι περίπου 30 %. Η χαμηλή διαθεσιμότητα της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρση της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν και/ή στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

### Κατανομή

#### Εξετιμίμηση

Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης δεσμεύονται κατά 99,7 % και 88 έως 92 % με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο, αντιστοίχως.

### Ατορβαστατίνη

Ο μέσος όγκος κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό  $\geq 98$  % με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

#### Εξετιμίμηση

Η εξετιμίμηση μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύζευξης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα συνιστώντας περίπου το 10 έως 20 % και το 80 έως 90 % του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντιστοίχως. Τόσο η εξετιμίμηση όσο και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμησης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμησης είναι περίπου 22 ώρες.

### Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξείδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών, τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται περαιτέρω μέσω της γλυκουρονιδίωσης. Η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης από τους όρθο- και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη *in vitro* με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70 % της ανασταλτικής επίδρασης στην HMG-CoA αναγωγάση στην κυκλοφορία, αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης.

### Αποβολή

#### Εξετιμίμηση

Κατόπιν χορήγησης από του στόματος  $^{14}C$ -εξετιμίμησης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμηση αποτελούσε περίπου το 93 % της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78 % και 11 % της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντιστοίχως κατά τη διάρκεια συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

### *Ατορβαστατίνη*

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό και/ή τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, αποβάλλεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν δεν φαίνεται να υφίσταται σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημίσειας ζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Η ατορβαστατίνη είναι υπόστρωμα των μεταφορέων του ήπατος, των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και 1B3 (OATP1B3) μεταφορέα. Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη ταυτοποιήθηκε επίσης ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής της πρωτεΐνης πολυανθεκτικής αντίστασης 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), οι οποίες μπορεί να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση της ατορβαστατίνης μέσω των χοληφόρων οδών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Εξετιμίμηση*

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμησης είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών ηλικίας  $\geq 6$  ετών και ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας  $< 6$  ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και εφήβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) ή σιτοστερολαιμία.

### *Ατορβαστατίνη*

Σε μία ανοικτή μελέτη, διάρκειας 8-εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) Σταδίου 1 Tanner (n = 15) και Σταδίου 2 Tanner (n = 24) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και με αρχική τιμή της LDL-C  $\geq 4$  mmol/l ακολούθησαν θεραπεία με μασώμενα δισκία ατορβαστατίνης των 5 ή 10 mg ή με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ατορβαστατίνης των 10 ή 20 mg μία φορά ημερησίως, αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος ήταν η μοναδική σημαντική συμμεταβλητή στο μοντέλο φαρμακοκινητικής της πληθυσμιακής ομάδας της ατορβαστατίνης. Η φαινομενική κάθαρση της από του στόματος ατορβαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, κατά την αλλομετρική αναγωγή ανά σωματικό βάρος. Οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της LDL-C και των τριγλυκεριδίων (TG) ήταν σε συμφωνία σε όλο το εύρος εκθέσεων στην ατορβαστατίνη και στην ορθο-υδροξυατορβαστατίνη.

### Ηλικιωμένοι

#### *Εξετιμίμηση*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμησης ήταν 2-φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) από ότι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και νέων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση.

### *Ατορβαστατίνη*

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα από ότι σε νεαρούς ενήλικες, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.

### Ηπατική δυσλειτουργία

#### *Εξετιμίμηση*

Μετά από μία εφάπαξ δόση εξετιμίμησης 10 mg, η μέση συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,7-φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score 5 ή 6) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές κατά την Ημέρα 1 και Ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτήθηκε αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμηση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (Child Pugh score > 9) ηπατική ανεπάρκεια, η εξετιμίμηση δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Ατορβαστατίνη*

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι σημαντικά αυξημένες (περίπου 16-φορές η  $C_{max}$  και περίπου 11-φορές η AUC) σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατοπάθεια (Child-Pugh B).

### Νεφρική δυσλειτουργία

#### *Εξετιμίμηση*

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμησης σε ασθενείς με σοβαρή νεφροπάθεια (n = 8, μέση κάθαρση κρεατινίνης  $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές σε σύγκριση με υγιή άτομα (n = 9).

Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτή τη μελέτη (με μεταμόσχευση νεφρού και λαμβάνοντας πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) είχε 12-φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμηση.

#### *Ατορβαστατίνη*

Η ύπαρξη νεφροπάθειας δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ή τις επιδράσεις τους στα λιπίδια.

### Φύλο

#### *Εξετιμίμηση*

Οι συγκεντρώσεις της ολικής εξετιμίμησης στο πλάσμα ήταν ελαφρώς υψηλότερες (περίπου 20 %) σε γυναίκες από ότι σε άνδρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση.

#### *Ατορβαστατίνη*

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της διαφέρουν στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (γυναίκες: περίπου 20 % υψηλότερη η  $C_{max}$  και περίπου 10 % χαμηλότερη η AUC). Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και κατά συνέπεια δεν είναι κλινικά σημαντικές οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών όσον αφορά την επίδραση της ατορβαστατίνης στα λιπίδια.



## Πολυμορφισμός SLCO1B1

### *Ατορβαστατίνη*

Ο μεταφορέας OATP1B1 λαμβάνει μέρος στην ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης (βλ. παράγραφο 4.4). Πολυμορφισμός στο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί τον μεταφορέα OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) συνδέεται με 2,4-φορές υψηλότερη έκθεση στην ατορβαστατίνη (AUC) από ότι σε ανθρώπους χωρίς αυτή την παραλλαγή γονότυπου (c.521TT). Μία γενετικά διαταραγμένη ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πιθανή. Οι πιθανές συνέπειες για την αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### *ORVATEZ*

Σε μελέτες συγχωρήγησης με εξετιμίμη και ατορβαστατίνη, διάρκειας τριών-μηνών, σε αρουραίους και σκύλους, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά αυτές που τυπικά σχετίζονται με τις στατίνες. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα που μοιάζουν με αυτά των στατινών, ήταν περιορισμένα στο ήπαρ. Ορισμένες από τις τοξικές επιδράσεις ήταν περισσότερο έκδηλες από αυτές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό αποδίδεται στις φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μετά τη συγχωρήγηση.

Η συγχωρήγηση της εξετιμίμης και της ατορβαστατίνης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια κύησης υπέδειξε ότι σε έλεγχο σχετικό με τις αρθρώσεις υπήρξε μια αύξηση στις σκελετικές μεταβολές «μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων» στην ομάδα της υψηλής δόσης (1.000/108,6 mg/kg) εξετιμίμης/ατορβαστατίνης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την μείωση που παρατηρήθηκε στο σωματικό βάρος των εμβρύων. Σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης παρατηρήθηκε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σκελετικών δυσμορφιών (συνενωμένων στερνιδίων, συνενωμένων ουραίων σπονδύλων και ασύμμετρων μεταβολών στερνιδίων).

Σε μία σειρά δοκιμών *in vivo* και *in vitro* η εξετιμίμη που χορηγήθηκε μόνη ή σε συνδυασμό με ατορβαστατίνη, δεν παρουσίασε γονοτοξικό δυναμικό.

### *Εξετιμίμη*

Μελέτες σε ζώα για χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμης δεν προσδιόρισαν κάποιο όργανο στόχο για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες εξετιμίμη ( $\geq 0,03$  mg/kg/ημερησίως), η συγκέντρωση χοληστερόλης στην χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μία μελέτη ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημερησίως, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης ή άλλες ηπατοχολικές επιδράσεις. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμης.

Έλεγχοι καρκινογένεσης μακράς διάρκειας με την εξετιμίμη ήταν αρνητικοί.

Η εξετιμίμη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, ούτε βρέθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή σε κουνέλια, ούτε ότι είχε επίδραση στην εμβρυϊκή ή μετεμβρυϊκή ανάπτυξη. Η εξετιμίμη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια σε κατάσταση κύησης που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg ημερησίως.

### *Ατορβαστατίνη*

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο και κλαστογόνο δυναμικό σε μια συστοιχία 4 *in vitro* δοκιμασιών και σε 1 *in vivo* δοκιμή. Η ατορβαστατίνη δεν βρέθηκε να είναι καρκινογόνος σε αρουραίους, αλλά σε υψηλές δόσεις σε ποντίκια (έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση 6-11 φορές την AUC<sub>0-24h</sub> που επιτυγχάνεται στους ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) παρουσιάστηκαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα αρσενικά και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θηλυκά. Υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες σε ζώα που καταδεικνύουν ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη των εμβρύων. Η ατορβαστατίνη δεν ήταν τερατογόνος και δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων, κουνελιών και σκύλων, ωστόσο παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια όταν η δόση που χορηγήθηκε στη μητέρα ήταν τοξική. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε. Στους αρουραίους υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι υπάρχει μεταφορά μέσω του πλακούντα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες με αυτές στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

##### Στοιβάδα Εξετιμίμπης

- Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
- Λακτόζη μονοϋδρική
- Μαγνήσιο στεατικό
- Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- Ποβιδόνη
- Νάτριο λαουρυλοθειικό

##### Στοιβάδα Ατορβαστατίνης

- Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- Λακτόζη μονοϋδρική
- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
- Πολυσορβικό 80
- Ασβέστιο ανθρακικό
- Μαγνήσιο στεατικό
- Πυριτίου οξείδιο άνυδρο κολλοειδές

#### Επικάλυψη

- Υπρομελλόζη
- Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
- Τιτανίου διοξείδιο (E171)
- Τάλκης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το οξυγόνο.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

ORVATEZ 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg και 10 mg/80 mg

Συσκευασίες των 10, 30, 90 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου μέσω ατμόσφαιρας αζώτου (κοιλότητα oPA-Al-PVC με σφράγιση αλουμινίου Al).

Συσκευασίες των 30 x 1 και 45 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες μονάδων δόσης αλουμινίου/αλουμινίου μέσω ατμόσφαιρας αζώτου (κοιλότητα oPA-Al-PVC με σφράγιση αλουμινίου Al).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Αγ. Δημητρίου 63  
174 56 Άλιμος

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

(10+10) mg/tab: 20904/20-02-2020  
(10+20) mg/tab: 20905/20-02-2020  
(10+40) mg/tab: 20906/20-02-2020  
(10+80) mg/tab: 20907/20-02-2020

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 4 Νοεμβρίου 2014  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Φεβρουαρίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**