

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Vasitimb 10 mg/10 mg δισκία  
 Vasitimb 10 mg/20 mg δισκία  
 Vasitimb 10 mg/40 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 10 mg σιμβαστατίνης.  
 Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 20 mg σιμβαστατίνης.  
 Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 40 mg σιμβαστατίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

	δισκία 10 mg/10 mg	δισκία 10 mg/20 mg	δισκία 10 mg/40 mg
λακτόζη	56,05 mg	121,6 mg	252,7 mg
νάτριο	0,0083 mmol (0,19 mg)	0,0165 mmol (0,38 mg)	0,0331 mmol (0,76 mg)

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Τα δισκία 10 mg/10 mg εμφανίζονται ως υποκίτρινα λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα δισκία με λοξοτομημένα άκρα. Διάμετρος δισκίου 6 mm.

Τα δισκία 10 mg/20 mg εμφανίζονται ως υπορόδινα λευκά, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία. Διαστάσεις δισκίου 11 x 5,5 mm.

Τα δισκία 10 mg/40 mg tablets εμφανίζονται ως λευκά έως σχεδόν λευκά, αμφίκυρτα δισκία σχήματος καψακίου. Διαστάσεις δισκίου 14 x 6 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Πρόληψη Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

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

#### Υπερχοληστερολαιμία

Το Vasitimb ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα για χρήση σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία όπου κρίνεται κατάλληλη η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού:

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται καταλλήλως με στατίνη ως μονοθεραπεία
- σε ασθενείς που έλαβαν ήδη θεραπεία με μία στατίνη και με εξετιμίμπη

#### Ομόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Το Vasitimb ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα για χρήση σε ασθενείς με HoFH. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (π.χ., αφαίρεση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης [LDL]).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Δεν καθίστανται δυνατές όλες οι δοσολογίες με τις εγκεκριμένες περιεκτικότητες του Vasitimb.

#### *Υπερχοληστερολαιμία*

Ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη υπολιπιδαιμική διαίτα την οποία και θα πρέπει να συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vasitimb.

Η οδός χορήγησης είναι από στόματος. Το δοσολογικό εύρος του Vasitimb είναι 10/10 mg ημερησίως έως 10/80 mg ημερησίως το βράδυ. Η συνήθης δόση είναι 10/20 mg ημερησίως ή 10/40 mg ημερησίως χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 10/80 mg συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή τη ρύθμιση της δόσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-χοληστερόλης (LDL-C), η κατάσταση κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και η απόκριση του ασθενή στην υφιστάμενη θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης.

Η δόση του Vasitimb πρέπει να εξατομικεύεται βάσει της γνωστής αποτελεσματικότητας της δόσης των διαφόρων περιεκτικότητων του Vasitimb (βλ. παράγραφο 5.1, Πίνακας 1) και της απόκρισης στην υφιστάμενη θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης. Ρυθμίσεις της δοσολογίας, εάν απαιτούνται, πρέπει να γίνονται σε διαστήματα όχι μικρότερα από 4 εβδομάδες. Το Vasitimb μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο δεν πρέπει να διχοτομείται.

#### *Ασθενείς με Στεφανιαία Καρδιακή Νόσο και με Ιστορικό Επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ)*

Στη μελέτη μείωσης του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων (IMPROVE-IT), η δόση έναρξης ήταν 10/40 mg μία φορά ημερησίως το βράδυ. Η δόση των 10/80 mg συνιστάται μόνο εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

#### *Ομόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία*

Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι Vasitimb 10/40 mg ημερησίως το βράδυ. Η δόση των 10/80 mg συνιστάται μόνον όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.3 και 4.4). Το Vasitimb μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπλήρωμα άλλων υπολιπιδαιμικών θεραπευτικών αγωγών (π.χ. αφαίρεση της LDL) ή όταν τέτοιες θεραπευτικές αγωγές δεν είναι διαθέσιμες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν λομιταπίδη ταυτόχρονα με Vasitimb, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/40 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

#### *Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα*

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Η δόση του Vasitimb πρέπει να χορηγείται είτε  $\geq 2$  ώρες πριν ή  $\geq 4$  ώρες μετά τη χορήγηση παραγόντων δέσμευσης των χολικών οξέων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, ή προϊόντα που περιέχουν ελμπασιβίρη ή γκραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με Vasitimb, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμικές δόσεις νιασίνης ( $\geq 1$  g/ημέρα) ταυτόχρονα με Vasitimb, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### *Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να διεξάγεται υπό την επίβλεψη ειδικευμένου ιατρού.

Έφηβοι  $\geq 10$  ετών (κατάσταση ενήβωσης: αγόρια Σταδίου Tanner II και άνω και κορίτσια τουλάχιστον ένα έτος μετά την εμμηνарχή): Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10 - 17 ετών) είναι περιορισμένη. Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10/10 mg μια φορά ημερησίως το βράδυ. Το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος είναι 10/10 mg έως ένα μέγιστο των 10/40 mg/ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιά < 10 ετών: Το Vasitimb δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2). Η εμπειρία σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας είναι περιορισμένη

#### *Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5 έως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με Vasitimb σε ασθενείς με μετρίου βαθμού (βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) ηπατική δυσλειτουργία. (Βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία*

Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η συνιστώμενη δόση του Vasitimb είναι 10/20 mg μια φορά ημερησίως το βράδυ (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Υψηλότερες δόσεις πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Vasitimb είναι για από στόματος χορήγηση. Το Vasitimb μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

- Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξιγήγτες επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού.
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του συστήματος CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) (π.χ., ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη και φάρμακα που περιέχουν κομπισιστάτη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης, κυκλοσπορίνης ή δαναζόλης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ταυτόχρονη χορήγηση λομιταπίδης με δόσεις Vasitimb > 10/40 mg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

#### 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 που εμφάνισαν ραβδομύωση λάμβαναν θεραπεία με μία στατίνη ταυτόχρονα με εξετιμίμπη. Ωστόσο, έχει αναφερθεί πολύ σπάνια ραβδομύωση με εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με προσθήκη εξετιμίμπης σε άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ραβδομύωση.

Το Vasitimb περιέχει σιμβαστατίνη. Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, προκαλούν περιστασιακά μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) πάνω από 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται όπως η ραβδομύωση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια ως επακόλουθο της μυοσφαιρινουρίας και πολύ σπάνια έχουν συμβεί θάνατοι. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξάνεται από τα υψηλά επίπεδα ανασταλτικής δράσης της HMG-CoA αναγωγής στο πλάσμα.

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομύωση σχετίζεται με τη δόση για τη σιμβαστατίνη. Στη βάση δεδομένων μίας κλινικής δοκιμής στην οποία 41.413 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, από τους οποίους 24.747 (περίπου 60%) εντάχθηκαν σε μελέτες με διάμεση περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον 4 ετών, η επίπτωση της μυοπάθειας ήταν περίπου 0,03%, 0,08% και 0,61% για 20, 40 και 80 mg/ημέρα, αντιστοίχως. Σε αυτές τις δοκιμές, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν προσεκτικά και ορισμένα αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα αποκλείστηκαν.

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 80mg/ημέρα (μέση περίοδος παρακολούθησης 6,7 έτη), η επίπτωση μυοπάθειας ήταν περίπου 1% σε σύγκριση με 0,02% για τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg/ημέρα. Περίπου τα μισά από αυτά τα περιστατικά μυοπάθειας συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας. Η επίπτωση μυοπάθειας κατά τη διάρκεια κάθε επακόλουθου έτους θεραπείας ήταν περίπου 0,1%. (Βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ο κίνδυνος μυοπάθειας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/80 mg σε σύγκριση με άλλες στατινοθεραπείες με παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της LDL-C. Επομένως, η δόση 10/80 mg του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/80 mg για τους οποίους απαιτείται ένας παράγοντας με αλληλεπίδραση, πρέπει να χρησιμοποιείται μια χαμηλότερη δόση εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ή ένα εναλλακτικό σχήμα που βασίζεται σε στατίνες με μικρότερο ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων φαρμάκου –

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

φαρμάκου (βλ. παρακάτω «Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων» και παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

Στην IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18.144 ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg ημερησίως (n=9.067) ή σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (n=9.077). Κατά τη διάρκεια διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 6 ετών, η επίπτωση μυοπάθειας ήταν 0,2 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της CK στον ορό  $\geq 10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της CK  $\geq 5$  και  $< 10$  φορές το ULN. Η επίπτωση ραβδομύλωσης ήταν 0,1 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομύλωση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της CK στον ορό  $\geq 10$  φορές το ULN με ένδειξη νεφρικής βλάβης, με τιμές CK  $\geq 5$  φορές το ULN και  $< 10$  φορές το ULN σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με ένδειξη νεφρικής βλάβης ή με τιμές CK  $\geq 10.000$  IU/l χωρίς ένδειξη νεφρικής βλάβης. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/20 mg ημερησίως (n=4.650) ή εικονικό φάρμακο (n=4.620) (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,9 έτη), η επίπτωση μυοπάθειας ήταν 0,2% για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1% για το εικονικό φάρμακο. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Σε μία κλινική δοκιμή στην οποία ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg/ημέρα (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 3,9 έτη), η επίπτωση μυοπάθειας ήταν περίπου 0,05 % για ασθενείς μη Κινεζικής καταγωγής (n=7.367) σε σύγκριση με 0,24 % σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής (n=5.468). Μολονότι ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτή την κλινική δοκιμή ήταν Κινεζικής καταγωγής, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την συνταγογράφηση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε Ασιάτες ασθενείς και πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη απαιτούμενη δόση.

#### Μειωμένη λειτουργία των πρωτεϊνών μεταφοράς

Μειωμένη λειτουργία των ηπατικών πρωτεϊνών μεταφοράς OATP μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης και να αυξήσει τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομύλωσης. Μειωμένη λειτουργία μπορεί επίσης να εμφανισθεί ως αποτέλεσμα της αναστολής από αλληλεπιδρώντα φάρμακα (π.χ. κυκλοσπορίνη) ή σε ασθενείς που είναι φορείς του γονότυπου SLCO1B1 c.521T>C.

Ασθενείς που είναι φορείς του αλληλόμορφου (c.521T>C) του γονιδίου SLCO1B1 που κωδικοποιεί μια λιγότερο δραστική πρωτεΐνη OATP1B1, έχουν αυξημένη συστηματική έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μυοπάθειας που σχετίζεται με υψηλή δόση σιμβαστατίνης (80 mg) είναι γενικά περίπου 1 %, χωρίς γενετικό έλεγχο. Με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής SEARCH, οι ομοζυγώτες φορείς του αλληλόμορφου C (ονομάζονται επίσης CC) που έλαβαν θεραπεία με 80 mg έχουν 15 % κίνδυνο για μυοπάθεια εντός ενός έτους, ενώ ο κίνδυνος σε ετεροζυγώτες φορείς του αλληλόμορφου C (CT) είναι 1,5 %. Ο αντίστοιχος κίνδυνος σε ασθενείς που έχουν τον πιο κοινό γονότυπο (TT) είναι 0,3 %. (Βλ. παράγραφο 5.2). Η γονοτύπηση για την παρουσία του αλληλόμορφου C, όπου είναι διαθέσιμη, πρέπει να εξετάζεται ως μέρος της αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου ξεχωριστά για κάθε ασθενή, πριν τη συνταγογράφηση σιμβαστατίνης 80 mg και οι υψηλές δόσεις πρέπει να αποφεύγονται σε αυτούς που διαπιστώνεται ότι φέρουν το γονότυπο CC. Ωστόσο, η απουσία αυτού του γονιδίου κατά τη γονοτύπηση δεν αποκλείει το ενδεχόμενο εμφάνισης μυοπάθειας.

#### *Μέτρηση της Κινάσης της Κρεατίνης*

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Οι μετρήσεις της κινάσης της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να γίνονται μετά από έντονη άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε προφανούς εναλλακτικής αιτίας αύξησης της CK καθώς αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη της θεραπείας (> 5 X ULN), αυτά πρέπει να μετρώνται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

#### *Πριν από τη θεραπεία*

Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Vasitimb, ή αυτοί των οποίων η δόση του Vasitimb αυξάνεται, πρέπει να καθίστανται ενήμεροι για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να τους συστήνεται να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για ραβδομύωση. Προκειμένου να καθοριστεί μία αρχική τιμή αναφοράς, το επίπεδο της CK πρέπει να μετράται πριν από την έναρξη της θεραπείας στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ηλικιωμένοι (ηλικίας  $\geq 65$  ετών)
- Θήλυ φύλο
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Μη ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιβράτη
- Κατάχρηση οινόπνευματων

Σε αυτές τις καταστάσεις, ο κίνδυνος από τη θεραπεία πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με το πιθανό όφελος, και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν κάποιος ασθενής έχει προγενέστερα εκδηλώσει μυϊκή διαταραχή σε μία φιβράτη ή σε μία στατίνη, η έναρξη θεραπείας με οποιοδήποτε προϊόν περιέχει στατίνη (όπως το Vasitimb) πρέπει να γίνεται μόνο με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (> 5 X ULN), η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά.

#### *Κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Εάν παρουσιασθούν μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά τη διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Vasitimb, πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK του. Εάν αυτά τα επίπεδα, απουσία έντονης άσκησης, βρεθούν να είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 X ULN), η θεραπεία πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν δυσφορία σε ημερήσια βάση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας, ακόμη και εάν τα επίπεδα της CK είναι < 5 X ULN. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε άλλο λόγο, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από επιμένουσα αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης του Vasitimb ή χορήγησης κάποιου άλλου προϊόντος που περιέχει στατίνη στη χαμηλότερη δόση και υπό στενή παρακολούθηση.

Έχει παρατηρηθεί υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης μυοπάθειας σε ασθενείς που τιτλοποιήθηκαν στη δόση των 80 mg σιμβαστατίνης (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστώνται περιοδικές μετρήσεις της CK καθώς μπορεί να αποβούν χρήσιμες στην αναγνώριση υποκλινικών περιπτώσεων μυοπάθειας.

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Ωστόσο, δεν υπάρχει διασφάλιση ότι με την παρακολούθηση αυτή θα προληφθεί η εμφάνιση μυοπάθειας.

Η θεραπεία με Vasitimb πρέπει να διακοπεί προσωρινά για μερικές ημέρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση μείζονος σημασίας και όποτε επέρχεται οποιαδήποτε ιατρική ή χειρουργική κατάσταση μείζονος σημασίας.

*Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. επίσης παράγραφο 4.5)*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση αυξάνεται σημαντικά με την ταυτόχρονη χρήση Vasitimb με ισχυρούς αναστολείς του συστήματος CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη, φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη), καθώς και με κυκλοσπορίνη, δαναζόλη και γεμφιβροζίλη. Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού σιμβαστατίνη του Vasitimb, ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση αυξάνεται επίσης με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, υπολιπιδαιμικών δόσεων ( $\geq 1$  g/ημέρα) νιασίνης ή με την ταυτόχρονη χρήση αμιωδαρόνης, αμλοδιπίνης, βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης με ορισμένες δόσεις του Vasitimb (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος με Vasitimb. Σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση λομιταπίδης με Vasitimb (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνεπώς, όσον αφορά τους αναστολείς του CYP3A4, αντενδείκνυται η χρήση του Vasitimb ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με Vasitimb πρέπει να ανασταλεί (και πρέπει να εξεταστεί η χρήση μιας εναλλακτικής στατινής) κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας. Επιπλέον, πρέπει να επιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Vasitimb και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέιπφρουτ και Vasitimb πρέπει να αποφεύγεται.

Το Vasitimb δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστηματικές μορφές φουσιδικού οξέος ή για διάστημα 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη τη διάρκεια θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας.

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

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού, π.χ., για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, η αναγκαιότητα της συγχωρήγησης του Vasitimb με φουσιδικό οξύ πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό



1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

στενή ιατρική επίβλεψη.

Η συνδυασμένη χρήση του Vasitimb σε δόσεις υψηλότερες από 10/20 mg ημερησίως με υπολιπιδαιμικές δόσεις ( $\geq 1$  g/ημέρα) νιασίνης πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και εάν το κλινικό όφελος είναι πιθανό να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγάσης HMG-CoA και δόσεων νιασίνης (νικοτινικού οξέος) που τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$ g/ημέρα), το καθένα από τα οποία μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια όταν χορηγηθεί ως μονοθεραπεία.

Σε μία κλινική δοκιμή (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 3,9 έτη) στην οποία συμμετείχαν ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και με επίπεδα LDL-C επαρκώς ρυθμισμένα με σιμβαστατίνη 40 mg/ημέρα με ή χωρίς εξετιμίμπη 10 mg, δεν υπήρξε επιπρόσθετο όφελος στις καρδιαγγειακές εκβάσεις με την προσθήκη δόσεων νιασίνης (νικοτινικού οξέος) που τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g/ημέρα). Συνεπώς, οι γιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν συνδυασμένη θεραπεία με σιμβαστατίνη και δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος) που τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$ g/ημέρα) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη, πρέπει να εκτιμήσουν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους και πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα μυϊκού άλγους, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ειδικά κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας και όταν αυξάνεται η δόση οποιουδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Επιπρόσθετα, σε αυτή τη δοκιμή, η επίπτωση μυοπάθειας ήταν περίπου 0,24 % σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg σε σύγκριση με 1,24 % σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg συγχρηγούμενα με ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη 2.000 mg/40 mg. Παρότι ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτή την κλινική δοκιμή ήταν Κινεζικής καταγωγής, επειδή η επίπτωση μυοπάθειας είναι υψηλότερη σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής απ' ό,τι σε ασθενείς μη Κινεζικής καταγωγής, η συγχρηγώση του Vasitimb με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος) που τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g/ημέρα) δεν συνιστάται σε Ασιάτες ασθενείς.

Η ασπιμόξη είναι δομικά συγγενής με τη νιασίνη. Παρότι δεν έχει μελετηθεί η ασπιμόξη, ο κίνδυνος για σχετιζόμενες με τους μύες τοξικές επιδράσεις μπορεί να είναι παρόμοιος με αυτόν της νιασίνης.

Η συνδυασμένη χρήση του Vasitimb σε δόσεις υψηλότερες από 10/20 mg ημερησίως με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη, ή διλτιαζέμη πρέπει να αποφεύγεται. Σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), η συνδυασμένη χρήση του Vasitimb σε δόσεις υψηλότερες από 10/40 mg ημερησίως με λομιταπίδη πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5.)

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα χαρακτηριζόμενα ως έχοντα μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4 σε θεραπευτικές δόσεις ταυτόχρονα με Vasitimb, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις του Vasitimb, ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Όταν το Vasitimb συγχρηγείται με έναν μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 2 – 5 φορές), ενδέχεται να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης. Για ορισμένους μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 π.χ. διλτιαζέμη, συνιστάται μέγιστη δόση 10/20 mg του Vasitimb (βλ. παράγραφο 4.2).

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της Πρωτεΐνης Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP). Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ., ελμπασβίρη και γκραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας. Συνεπώς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης της σιμβαστατίνης ανάλογα με τη συνταγογραφούμενη δόση.

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Η ταυτόχρονη χορήγηση ελμπασβίρης και γκραζοπρεβίρης με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vasitimb χορηγούμενο με φιβράτες δεν έχουν μελετηθεί. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας όταν η σιμβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με φιβράτες (ιδιαίτερα με γεμφιβροζίλη). Γι' αυτό, η ταυτόχρονη χορήγηση Vasitimb με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλες φιβράτες δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ηπατικά Ένζυμα

Σε δοκιμές ελεγχόμενης συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη με σιμβαστατίνη, έχουν παρατηρηθεί διαδοχικές αυξήσεις ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην IMPROVE-IT, 18.144 ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg ημερησίως (n=9.067) ή σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (n=9.077). Κατά τη διάρκεια διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 6 ετών, η επίπτωση διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) ήταν 2,5 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 2,3 % για τη σιμβαστατίνη. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/20 mg ημερησίως (n=4.650), ή εικονικό φάρμακο (n=4.620) (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,9 έτη), η επίπτωση διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) ήταν 0,7% για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,6% για το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να διεξάγονται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας με Vasitimb και εν συνεχεία όταν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που τιτλοποιούνται στη δόση των 10/80 mg πρέπει να υποβάλλονται σε έναν επιπλέον έλεγχο πριν από την τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά την τιτλοποίηση στη δόση των 10/80 mg, και περιοδικά για το επόμενο διάστημα (π.χ., κάθε εξάμηνο) για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό, και σ' αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις αμέσως και στη συνέχεια να διενεργούνται αρκετά συχνά. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών δείχνουν αύξηση, ιδιαίτερα εάν αυξηθούν  $3 \times \text{ULN}$  και η αύξηση αυτή επιμένει, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί. Να σημειωθεί ότι η ALT μπορεί να προέρχεται από τους μύες, επομένως αύξηση της ALT με την CK μπορεί να υποδηλώνει μυοπάθεια (βλ. παραπάνω Μυοπάθεια/Ραβδομύωση).

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θανατηφόρο και μη θανατηφόρο ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Εάν συμβεί σοβαρή ηπατική βλάβη με κλινικά συμπτώματα και/ή υπερχολερυθριναιμία ή ίκτερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vasitimb διακόψτε αμέσως τη θεραπεία. Μην ξεκινήσετε εκ νέου τη λήψη του Vasitimb, εάν δεν βρεθεί εναλλακτική αιτιολογία.

Το Vasitimb πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινόπνευματων.

### Ηπατική δυσλειτουργία

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Το Vasitimb δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη αίματος και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου να ενδείκνυται η τυπική φροντίδα για το διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τη χρήση στατινών και ως εκ τούτου δεν πρέπει να αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/l, ΔΜΣ > 30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχρησιμοποιούμενης εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη σε ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν αξιολογηθεί σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε έφηβα αγόρια (Σταδίου Tanner II ή άνω) και σε κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα έτος μετά την εμμηναρχή.

Σε αυτή την περιορισμένη ελεγχόμενη μελέτη, δεν υπήρξε γενικά ανιχνεύσιμη επίδραση στην ανάπτυξη ή στη σεξουαλική ωρίμανση σε έφηβα αγόρια ή κορίτσια, ή οποιαδήποτε επίδραση στη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου στα κορίτσια. Ωστόσο, δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της εξετιμίμπης στην ανάπτυξη και στη σεξουαλική ωρίμανση για περίοδο θεραπείας >33 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχρησιμοποιούμενης εξετιμίμπης με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών.

Η εξετιμίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς νεαρότερους των 10 ετών ή σε κορίτσια πριν την εμμηναρχή. (Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εξετιμίμπη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών σχετικά με τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή.

#### Φιβράτες

Δεν έχουν τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν συγχρησιμοποιείται με φιβράτες (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

#### Αντιπηκτικά

Εάν το Vasitimb προστεθεί σε θεραπεία με βαρφαρίνη, με άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή με φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με ορισμένες στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Στα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και επιδείνωση της

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι εμφάνισε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με το Vositimb πρέπει να διακοπεί.

Το Vositimb περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

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

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

*Αλληλεπιδράσεις με υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με φιβράτες. Επιπροσθέτως, υπάρχει μία αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής της σιμβαστατίνης με τη γεμφιβροζίλη που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλ. παρακάτω Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις και παραγράφους 4.3 και 4.4). Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης έχουν συσχετισθεί με τη συγχορήγηση σιμβαστατίνης με δόσεις νιασίνης που τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1\text{g/ημέρα}$ ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι φιβράτες μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή με αποτέλεσμα την εμφάνιση χολολιθίασης. Σε μία προκλινική μελέτη σε σκύλους, η εξετιμίμη αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή της χοληδόχου κύστης (βλ. παράγραφο 5.3). Παρότι η σημασία αυτού του προκλινικού ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή, η συγχορήγηση του Vositimb με φιβράτες δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι συστάσεις συνταγογράφησης αλληλεπιδρώντων παραγόντων συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (περαιτέρω λεπτομέρειες παρέχονται στο κείμενο, βλ. επίσης παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

#### **Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων που Σχετίζονται με Αυξημένο Κίνδυνο για Μυοπάθεια/Ραβδομυόλυση**

Αλληλεπιδρώντες παράγοντες	Συστάσεις συνταγογράφησης
Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, π.χ. Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη) Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη Νεφαζοδόνη Κομπισιστάτη Κυκλοσπορίνη	<b>Αντενδείκνυνται με το Vositimb</b>

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Δαναζόλη Γεμφιβροζύλη	
Άλλες Φιβράτες Φουσιδικό οξύ	Δεν συνιστώνται με το Vasitimb
Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) ( $\geq 1$ g/ημέρα)	Δεν συνιστάται με το Vasitimb σε Ασιάτες ασθενείς
Αμωδαρόνη Αμλοδιπίνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Νιασίνη ( $\geq 1$ g/ημέρα) Ελμπασβίρη Γκραζοπρεβίρη	Να μην υπερβαίνεται η δόση 10/20 mg Vasitimb ημερησίως
Λομιταπίδη	Σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), να μην υπερβαίνεται η δόση 10/40 mg Vasitimb ημερησίως
Χυμός γκρέϊπφρουτ	Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέϊπφρουτ όταν λαμβάνεται Vasitimb

*Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης*

*Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη*

**Νιασίνη:** Σε μια μελέτη με 15 υγιείς ενήλικες, η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10/20 mg ημερησίως για 7 ημέρες) προκάλεσε μικρή αύξηση στις μέσες τιμές AUC της νιασίνης (22%) και του νικοτινικού οξέος (19%) χορηγούμενα ως NIASPAN δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης (1.000 mg για 2 ημέρες και 2.000 mg για 5 ημέρες μετά από πρόγευμα χαμηλών λιπαρών). Στην ίδια μελέτη, η ταυτόχρονη χορήγηση του NIASPAN αύξησε ελαφρώς τις μέσες τιμές AUC της εξετιμίμπης (9%), της συνολικής εξετιμίμπης (26%), της σιμβαστατίνης (20%) και του οξέος της σιμβαστατίνης (35%). (Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με υψηλότερες δόσεις σιμβαστατίνης δεν έχουν διερευνηθεί.

*Εξετιμίμπη*

**Αντιόξινα:** Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα μείωσε το 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 το μέσο εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο εξετιμίμπης) περίπου κατά 55%. Η σταδιακή μείωση της LDL-C λόγω προσθήκης του Vasitimb 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, εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με έναν υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία, από κάποια άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που ελάμβανε κυκλοσπορίνη και άλλες πολλαπλές θεραπείες επέδειξε έκθεση στη συνολική εξετιμίμπη κατά 12 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταυτόχρονα ελάμβαναν εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

δώδεκα υγιή άτομα, ημερήσια χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 100 mg την Ημέρα 7 οδήγησε σε μέση αύξηση 15% στην AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης χορηγούμενη ως μονοθεραπεία. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορήγησης της εξετιμίμπης στην έκθεση σε κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Ταυτόχρονη χορήγηση Vasitimb με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

*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 συγχορήγηση του Vasitimb με τη γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται και με άλλες φιβράτες δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Σιμβαστατίνη*

Η σιμβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4. Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομύδωσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δράσης της HMG-CoA αναγωγής στο πλάσμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σε αυτούς τους αναστολείς περιλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η τελιθρομυκίνη, οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη), η μοσεπρεβίρη, η τελαπρεβίρη, η νεφαζοδόνη και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10 φορές αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης (ο δραστικός β-υδροξυοξύ μεταβολίτης). Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11 πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης.

Ο συνδυασμός με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη), μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη αντενδείκνυται, όπως επίσης και με γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν η θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η χορήγηση του Vasitimb πρέπει να ανασταλεί (και πρέπει να εξετάζεται η χρήση μιας εναλλακτικής στατίνης) κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας. Πρέπει να επιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του Vasitimb και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Φλουκοναζόλη:* Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ραβδομύδωσης με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και φλουκοναζόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

*Κυκλοσπορίνη:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύδωσης αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης με Vasitimb, συνεπώς, η χρήση με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, έχειδειχθεί ότι η κυκλοσπορίνη αυξάνει την AUC των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, οφείλεται πιθανώς, εν μέρει, στην αναστολή του CYP3A4 και/ή του OATP1B1.

*Δαναζόλη:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύδωσης αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση δαναζόλης με Vasitimb, συνεπώς, η χρήση με δαναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Γεμφιβροζίλη:* Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 1,9 φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής της οδού γλυκουρονιδίωσης και/ή του OATP1B1 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται.

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

**Φουσιδικό οξύ:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική, ή και τα δύο) δεν είναι ακόμη γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό τον συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού είναι απαραίτητη, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται για όλη την περίοδο της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

**Αμιωδαρόνη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης με σιμβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία κλινική δοκιμή, αναφέρθηκε μυοπάθεια στο 6 % των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 80 mg και αμιωδαρόνη. Συνεπώς, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμιωδαρόνη.

#### *Αποκλειστές Διαύλων Ασβεστίου*

**Βεραπαμίλη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης με σιμβαστατίνη 40 mg ή 80 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με βεραπαμίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,3 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, οφειλόμενη πιθανώς, εν μέρει, στην αναστολή του CYP3A4. Συνεπώς, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη.

**Διλτιαζέμη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη 80 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη προκάλεσε αύξηση κατά 2,7 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, πιθανώς λόγω της αναστολής του CYP3A4. Συνεπώς, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διλτιαζέμη.

**Αμλοδιπίνη:** Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμλοδιπίνη ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια. Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση αμλοδιπίνης προκάλεσε αύξηση κατά 1,6 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Συνεπώς, η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

**Λομιταπίδη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση λομιταπίδης με σιμβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Επομένως, σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), η δόση του Vasitimb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/40 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με λομιταπίδη.

**Μέτριας Ισχύος Αναστολείς του CYP3A4:** Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα χαρακτηριζόμενα ως έχοντα μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4 ταυτόχρονα με Vasitimb, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις του Vasitimb, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ήπιοι Αναστολείς του CYP3A4:*

**Τικαγρελόρη:** Συγχορήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη C<sub>max</sub> της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη C<sub>max</sub> του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με κάποιες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2 έως 3 φορές. Συγχορήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40 mg ημερησίως μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και πρέπει να σταθμίζονται έναντι του δυνητικού οφέλους. Δεν υπήρξε

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

επίδραση της σιμβαστατίνης στα επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Η τικαγρελόρη μπορεί να έχει παρόμοιες επιδράσεις στη λοβαστατίνη. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg.

*Αναστολείς της Πρωτεΐνης Μεταφοράς OATP1B1:* Το οξύ της σιμβαστατίνης αποτελεί υπόστρωμα της πρωτεΐνης μεταφοράς OATP1B1. Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς OATP1B1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Αναστολείς της Πρωτεΐνης Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP):* Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP, συμπεριλαμβανομένων προϊόντων που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Χυμός γκρέϊπφρουτ:* Ο χυμός γκρέϊπφρουτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 3A4. Ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων (πάνω από 1 λίτρο ημερησίως) χυμού γκρέϊπφρουτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση κατά 7 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Λήψη 240 ml χυμού γκρέϊπφρουτ το πρωί και χορήγηση σιμβαστατίνης το βράδυ οδήγησε επίσης σε αύξηση κατά 1,9 φορές. Συνεπώς, η λήψη χυμού γκρέϊπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VasiTimb πρέπει να αποφεύγεται.

*Κολχικίνη:* Έχουν υπάρξει αναφορές για μυοπάθεια και ραβδομύωση με την ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και σιμβαστατίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών που λαμβάνουν αυτόν τον συνδυασμό.

*Ριφαμπικίνη:* Επειδή η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. για την αντιμετώπιση της φυματίωσης) ενδέχεται να παρατηρήσουν απώλεια της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης. Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής σε υγιείς εθελοντές, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) του οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 93% με την ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης.

*Νιασίνη:* Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύωσης με σιμβαστατίνη συγχρηγούμενη με δόσεις νιασίνης που τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g/ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.4).

*Επιδράσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*

*Εξετιμίμπη:*

Σε προκλινικές μελέτες έχειδειχθεί ότι η εξετιμίμπη δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που καταλύουν το μεταβολισμό των φαρμάκων. 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 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 υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου περί αύξησης της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή σε φλουινδιόνη. Εάν το VasiTimb προστεθεί σε βαρφαρίνη, σε κάποιο



1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή σε φλουϊνδιόνη, η INR πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Σιμβαστατίνη:*

Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο κυτόχρωμα P450 3A4. Συνεπώς, η σιμβαστατίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4.

*Από στόματος αντιπηκτικά:* Σε δύο κλινικές μελέτες, η μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημερησίως ενίσχυσε μετρίως την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο χρόνος προθρομβίνης, αναφερόμενος ως Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR), αυξήθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές από 1,7 σε 1,8 και από 2,6 σε 3,4 στους υγιείς εθελοντές και στους ασθενείς των μελετών, αντιστοίχως. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυξημένης INR. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Vasitimb και αρκετά συχνά κατά τη διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει επισυμβεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις καταγραφεί σταθερός χρόνος προθρομβίνης, οι χρόνοι προθρομβίνης μπορούν να παρακολουθούνται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση του Vasitimb αλλάξει ή διακοπεί, πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή με μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια διαδικασία, και διακοπή της θεραπείας με υπολιπιδαιμικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να έχει κατά κανόνα μικρή επίδραση στο μακροχρόνιο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

#### *Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη*

Το Vasitimb αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού εξετιμίμπη/σιμβαστατίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα με τη θεραπεία συνδυασμού έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. (Βλ. παράγραφο 5.3.)

#### *Σιμβαστατίνη*

Η ασφάλεια της σιμβαστατίνης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με σιμβαστατίνη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν ληφθεί σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Ωστόσο, σε μία ανάλυση περίπου 200 προοπτικά παρακολουθούμενων κυήσεων που εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο σε σιμβαστατίνη ή σε κάποιο άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, η επίπτωση συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των κυήσεων ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί αύξηση κατά 2,5 φορές ή μεγαλύτερη των συγγενών ανωμαλιών επί της υφιστάμενης επίπτωσης.

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Παρότι δεν υπάρχει ένδειξη ότι η επίπτωση συγγενών ανωμαλιών σε απογόνους των οποίων οι γονείς λαμβάνουν σιμβαστατίνη ή κάποιο άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με σιμβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα εμβρυϊκά επίπεδα των μεβαλονικών ενώσεων, τα οποία είναι πρόδρομες ενώσεις της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Για το λόγο αυτό, το Vasitimb δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που κυοφορούν, που προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή που υποψιάζονται ότι κυοφορούν. Η θεραπεία με Vasitimb πρέπει να αναστέλλεται κατά τη διάρκεια της κύησης ή μέχρις ότου επιβεβαιωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος. (Βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Εξετιμίμπη*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης.

#### Θηλασμός

Το Vasitimb αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν τα δραστικά συστατικά του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. (Βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

##### *Εξετιμίμπη*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμπης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

##### *Σιμβαστατίνη*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών σχετικά με τις επιδράσεις της σιμβαστατίνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Η σιμβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

- Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )
- Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )
- Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )
- Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )
- Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

#### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (ή η συγχορήγηση εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης ισοδύναμων με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης) έχει αξιολογηθεί ως προς την ασφάλεια σε

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

περίπου 12.000 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (N=2.404) και σε μεγαλύτερη επίπτωση από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (N=1.340).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και σε μεγαλύτερη επίπτωση από ό,τι με το εικονικό φάρμακο</b>		
<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	ALT και/ή AST αυξημένη, CK αίματος αυξημένη	Συχνές
	χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, ουρικό οξύ αίματος αυξημένο, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, σωματικό βάρος μειωμένο	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	ζάλη, κεφαλαλγία	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	κνησμός, εξάνθημα	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσφορία, αυχεναλγία, άλγος άκρων	Όχι συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	διαταραχή ύπνου	Όχι συχνές

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (N=9.595) και σε μεγαλύτερη επίπτωση από ό,τι με τη χορήγηση στατινών ως μονοθεραπεία (N=8.883).

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και σε μεγαλύτερη επίπτωση από ό,τι με τη χορήγηση στατινών</b>		
<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	ALT και/ή AST αυξημένη	Συχνές
	χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, CK αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	κεφαλαλγία, παραισθησία	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	κοιλιακή διάταση,	Όχι συχνές

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

	διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία	Συχνές
	αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικό άλγος, άλγος άκρων	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	Όχι συχνές

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ALT και/ή στην AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη συγκριτικά με το 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. Αυτές οι τιμές ήταν αντίστοιχα 2% (2 ασθενείς) και 0% για αύξηση της CPK ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Αυτή η δοκιμή δεν ήταν κατάλληλη για σύγκριση των σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

### Ασθενείς με Στεφανιαία Καρδιακή Νόσο και με Ιστορικό Επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ)

Στη μελέτη IMPROVE-IT (βλ. παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν 18.144 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg (n=9.067, από τους οποίους στο 6 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/80 mg) ή με σιμβαστατίνη 40 mg (n=9.077, από τους οποίους στο 27 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg), τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 6,0 ετών. Τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10,6 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 10,1 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη. Η επίπτωση μυοπάθειας ήταν 0,2 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμή CK στον ορό  $\geq 10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της CK  $\geq 5$  και  $< 10$  φορές το ULN. Η επίπτωση ραβδομύλυσης ήταν 0,1 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομύλυση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμή CK στον ορό  $\geq 10$  φορές το ULN με ένδειξη νεφρικής βλάβης, με τιμή CK  $\geq 5$  φορές το ULN και  $< 10$  φορές το ULN σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με ένδειξη νεφρικής βλάβης ή με τιμή CK  $\geq 10.000 \text{ IU/l}$  χωρίς ένδειξη νεφρικής βλάβης. Η επίπτωση διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) ήταν 2,5 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 2,3 % για τη σιμβαστατίνη. (Βλ. παράγραφο 4.4.) Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χοληδόχο κύστη αναφέρθηκαν στο 3,1 % έναντι του 3,5 % των ασθενών που κατανεμήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στην ομάδα της σιμβαστατίνης, αντίστοιχα. Η συχνότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω χολοκυστεκτομής ήταν 1,5 % και στις δύο ομάδες θεραπείας. Καρκίνος (ορίστηκε ως οποιαδήποτε νέα κακοήθεια) διαγνώστηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής στο 9,4 % έναντι του 9,5 %, αντίστοιχα.

### Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Στη Μελέτη της Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (βλ. παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν πάνω από 9.000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/20 mg ημερησίως (n=4.650) ή με εικονικό φάρμακο (n=4.620), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 4,9 ετών. Σε αυτή τη δοκιμή καταγράφηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή θεραπείας λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας. Τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμα (10,4% στους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη, 9,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η επίπτωση μυοπάθειας/ραβδομύωσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (> 3 X ULN) εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (Βλ. παράγραφο 4.4.) Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην επίπτωση των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου (9,4% για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), της ηπατίτιδας, της χολοκυστεκτομής ή των επιπλοκών χολολίθων ή της παγκρεατίτιδας.

#### Εργαστηριακές Τιμές

Σε μελέτες συγχωρήγησης, η επίπτωση σημαντικών κλινικά αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού (ALT και/ή AST  $\geq$  3 X ULN, διαδοχικά) ήταν 1,7% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δεν συσχετίστηκαν με χολόσταση, και επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνέχιση της θεραπείας. (Βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινικά σημαντικές αυξήσεις της CK ( $\geq$  10 X ULN) παρατηρήθηκαν σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη.

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

*Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ή κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία ενός εκ των επιμέρους συστατικών.*

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: θρομβοπενία, αναιμία*

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: υπερευαισθησία, αναφυλαξία (πολύ σπάνιες)*

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος: περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη*

*Οφθαλμικές διαταραχές:*

*Σπάνια: όραση θαμπή, έκπτωση της όρασης*

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα, και του μεσοθωράκιου: βήχας, δύσπνοια, διάμεση πνευμονοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).*

*Διαταραχές του γαστρεντερικού: δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα*

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: αλωπεκία, πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα*

*Πολύ σπάνιες: λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα*

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:* μυϊκές κράμπες, μυοπάθεια\* (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας), ραβδομύλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4), τενοντίτιδα, μερικές φορές με ρήξη τένοντα ως επιπλοκή, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) (συχνότητα μη γνωστή)\*\*  
*Πολύ σπάνιες:* ρήξη μυός

\* Σε μία κλινική δοκιμή, παρουσιάστηκε συχνά μυοπάθεια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 80 mg/ημέρα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 20 mg/ημέρα (1,0% έναντι 0,02%, αντιστοίχως) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

\*\* Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM), μια αυτοάνοση μυοπάθεια, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από: επιμένουσα αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες. Βιοψία μυών που δεικνύει νεκρωτική μυοπάθεια χωρίς σημαντική φλεγμονή. Βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:* μειωμένη όρεξη

*Αγγειακές διαταραχές:* έξαψη, υπέρταση

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:* άλγος

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:* ηπατίτιδα/ίκτερος, θανατηφόρος και μη θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα

*Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:* στυτική δυσλειτουργία  
*Πολύ σπάνιες:* γυναικομαστία

*Ψυχιατρικές διαταραχές:* κατάθλιψη, αϋπνία

Σπάνιως έχει αναφερθεί πρόδηλο σύνδρομο υπερευαισθησίας που περιλαμβάνει ορισμένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: αγγειοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη, αρθρίτιδα και αρθραλγία, κνίδωση, αντίδραση φωτοευαισθησίας, πυρεξία, έξαψη, δύσπνοια και αίσθημα κακουχίας.

*Εργαστηριακές Τιμές:* αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, μη φυσιολογική τιμή δοκιμασίας της ηπατικής λειτουργίας

Αυξήσεις στην HbA1c και στα επίπεδα της γλυκόζης ορού σε κατάσταση νηστείας έχουν αναφερθεί με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης.

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία για επηρεασμένη νοητική κατάσταση (π.χ., απώλεια μνήμης, αφηρημάδα, αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, σύγχυση) που σχετίζονται με τη χρήση στατίνης, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Οι αναφορές είναι γενικά όχι σοβαρές, και αναστρέψιμες κατόπιν διακοπής της στατίνης, με μεταβλητούς χρόνους έναρξης των συμπτωμάτων (1 ημέρα έως χρόνια) και υποχώρησης των συμπτωμάτων (διάμεσος χρόνος 3 εβδομάδων).

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Διαταραχές κατά τον ύπνο, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών
- Σεξουαλική δυσλειτουργία

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος σε κατάσταση νηστείας  $\geq 5,6$  mmol/l, ΔΜΣ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 οποιοδήποτε 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

### Εξετιμίμητη/σιμβαστατίνη

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Η συγχορήγηση εξετιμίμητης (1.000 mg/kg) και σιμβαστατίνης (1.000 mg/kg) ήταν καλά ανεκτή σε μελέτες οξείας τοξικότητας με από στόματος χορήγηση σε ποντικούς και αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία τοξικότητας σε αυτά τα ζώα. Η εκτιμηθείσα από στόματος LD<sub>50</sub> και για τα δύο είδη ήταν εξετιμίμητη  $\geq 1.000$  mg/kg/σιμβαστατίνη  $\geq 1.000$  mg/kg.

### Εξετιμίμητη

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμητης 50 mg/ημέρα σε 15 υγιή άτομα έως 14 ημέρες, ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία έως 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας, οι περισσότερες εκ των οποίων δεν έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές. Σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσεων 5.000 mg/kg εξετιμίμητης σε αρουραίους και ποντικούς και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

### Σιμβαστατίνη

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη δόση που λήφθηκε ήταν 3,6 g. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, κωδικός ATC: C10BA02

Το Vasitimb (εξετιμίμητη/σιμβαστατίνη) είναι ένα υπολιπιδαιμικό προϊόν που αναστέλλει επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών και αναστέλλει την ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης.

### Μηχανισμός δράσης

#### Εξετιμίμητη/σιμβαστατίνη

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Η χοληστερόλη του πλάσματος προέρχεται από την εντερική απορρόφηση και την ενδογενή σύνθεση. Το Vasitimb περιέχει εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη, δύο υπολιπιδαιμικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης. Το Vasitimb μειώνει την αυξημένη ολική χοληστερόλη (total – C), την LDL – C, την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B), τα τριγλυκερίδια (TG), και τη χοληστερόλη με μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (non HDL-C), και αυξάνει τη χοληστερόλη με υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C) μέσω διπλής αναστολής της απορρόφησης και της σύνθεσης της χοληστερόλης.

### *Εξετιμίμπη*

Η εξετιμίμπη αναστέλλει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης. Η εξετιμίμπη χορηγούμενη από στόματος είναι δραστική και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες ουσιών που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ., στατίνες, παράγοντες δέσμευσης των χολικών οξέων (ρητίνες), παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμπης είναι ο μεταφορέας στερόλης, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

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

Διεξήχθη μία σειρά προκλινικών μελετών προκειμένου να προσδιορισθεί η εκλεκτικότητα της εξετιμίμπης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της [<sup>14</sup>C] χοληστερόλης χωρίς καμία επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών οξέων, της προγεστερόνης, της αιθυλνιοστραδιόλης, ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και D.

### *Σιμβαστατίνη*

Μετά την από στόματος λήψη, η σιμβαστατίνη, η οποία είναι μία ανενεργός λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ στην αντίστοιχη ενεργό μορφή, β-υδροξυοξύ, που έχει ισχυρή δραστηριότητα στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγής (3 υδροξυ-3 μεθυλογλουταρυλο CoA αναγωγής). Αυτό το ένζυμο καταλύει τη μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό, ένα πρώιμο και περιοριστικό του ρυθμού στάδιο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

Έχει δειχθεί ότι η σιμβαστατίνη μειώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL-C. Η LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από τον υψηλής συγγένειας υποδοχέα LDL. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με τη σιμβαστατίνη μπορεί να περιλαμβάνει τόσο τη μείωση της συγκέντρωσης της VLDL χοληστερόλης (VLDL-C) όσο και την επαγωγή του υποδοχέα LDL, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή και αυξημένο καταβολισμό της LDL-C. Η απολιποπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η σιμβαστατίνη αυξάνει μετρίως την HDL-C και μειώνει τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα. Ως αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών, ο λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-C και της LDL- προς την HDL-C μειώνεται.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη, την LDL-C, την ApoB, τα τριγλυκερίδια (TG) και τη μη HDL-C, και αύξησε την HDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.



1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

### Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

Έχει δειχθεί ότι ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης μειώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ).

Η IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη με 18.144 ασθενείς, οι οποίοι εντάχθηκαν εντός 10 ημερών από την εισαγωγή τους σε νοσοκομείο για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ, είτε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [ΟΕΜ], ή ασταθής στηθάγχη [ΑΣ]). Οι ασθενείς είχαν LDL-C  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l) κατά την εκδήλωση του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) εάν δεν είχαν λάβει υπολιπιδαιμική θεραπεία, ή  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/l) εάν είχαν λάβει υπολιπιδαιμική θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:1 να λαμβάνουν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg (n=9.067) ή σιμβαστατίνη 40 mg (n=9.077) και με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,0 ετών.

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 ήταν σε 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 του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) για την ομάδα μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. Τιμές λιπιδίων ελήφθησαν γενικά σε ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ, οριζόμενα ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που έχρησε εισαγωγής σε νοσοκομείο, ή ως οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη ανάθεση θεραπείας) και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη κατέδειξε ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη παρείχε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, των μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ), και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 6,4 %, p=0,016). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο συνέβη στους 2.572 από τους 9.067 ασθενείς (ποσοστό κατά Kaplan-Meier [KM] στα 7 έτη 32,72 %) στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στους 2.742 από τους 9.077 ασθενείς (ποσοστό κατά KM στα 7 έτη 34,67 %) στην ομάδα της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. (Βλ. Σχήμα 1 και Πίνακα 1.) Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου (Βλ. Πίνακα 1).

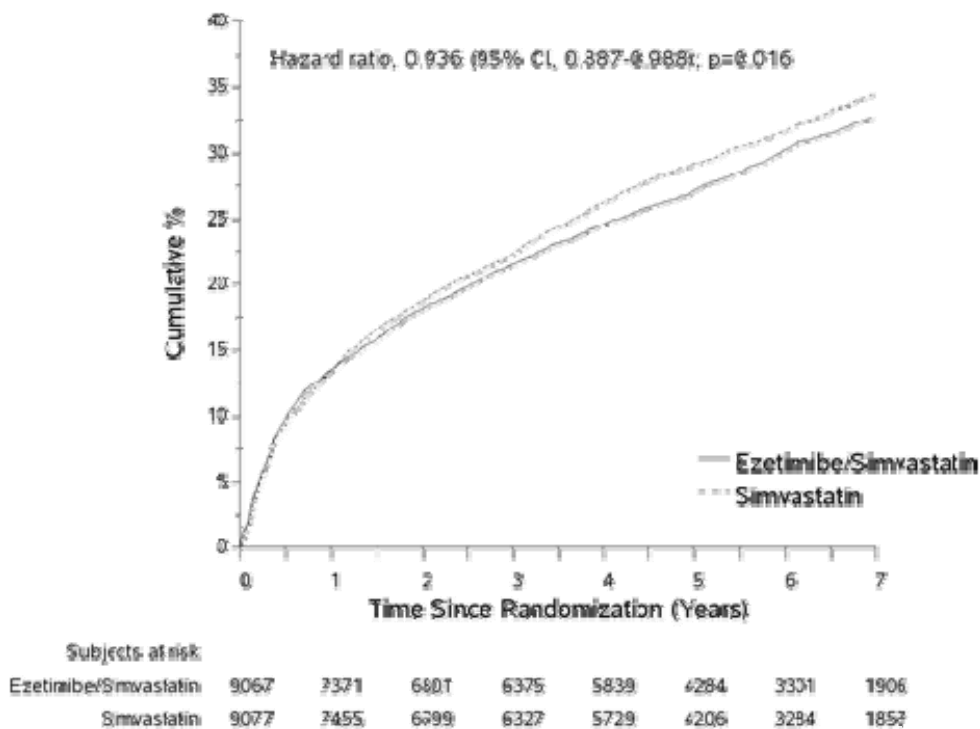
Υπήρξε ένα συνολικό όφελος για όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Ωστόσο, υπήρξε μια μικρή μη σημαντική αύξηση στο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην ομάδα της εξετιμίμπης-σιμβαστατίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από τη συγχορήγηση εξετιμίμπης με υψηλότερης ισχύος στατίνες σε μελέτες μακροχρόνιας έκβασης δεν έχει αξιολογηθεί.

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη σε πολλές υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένων φύλου, ηλικίας, φυλής, ιατρικού ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη, επιπέδων λιπιδίων κατά την ένταξη στη μελέτη, προηγούμενης θεραπείας με στατίνη, προηγούμενου αγγειακού

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

εγκεφαλικού επεισοδίου, και υπέρτασης, ήταν γενικά σε συμφωνία με τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης.

**Σχήμα 1: Επίδραση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στο Πρωτεύον Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο Καρδιαγγειακού Θανάτου, Μείζονος Στεφανιαίου Συμβάματος, ή Μη θανατηφόρου Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου**



**Πίνακας 1**  
**Μείζονα Καρδιαγγειακά Επεισόδια ανά Ομάδα Θεραπείας σε Όλους τους Ασθενείς που Τυχαιοποιήθηκαν στην IMPROVE-IT**

Έκβαση	Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg <sup>a</sup> (N=9.067)		Σιμβαστατίνη 40 mg <sup>b</sup> (N=9.077)		Λόγος Κινδύνου (CI 95%)	Τιμή p
	n	K-M % <sup>γ</sup>	n	K-M % <sup>γ</sup>		
<b>Πρωτεύον Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο Αποτελεσματικότητας</b>						
(Καρδιαγγειακός θάνατος, Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Δευτερεύοντα Σύνθετα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας</b>						
Θάνατος από Στεφανιαία Καρδιακή Νόσο,	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες						
Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα (ΜΣΣ), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος (όλες οι αιτιολογίες)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη που χρήζει εισαγωγής σε νοσοκομείο, οποιαδήποτε επαναγγείωση, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
<b>Στοιχεία Προτείνοντος</b> Σύνθετου Καταληκτικού Σημείου και Επιλεγμένα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας (πρώτη εμφάνιση συγκεκριμένου συμβάματος σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή)						
Καρδιαγγειακός θάνατος	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Μείζον Στεφανιαίο Σύμβαμα:						
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ασταθής στηθάγχη που χρήζει εισαγωγής 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	245	3,49%	305	4,24%	0,802	0,010

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο					(0,678, 0,949)	
Όλα τα Εμφράγματα Μυοκαρδίου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>δ</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Θάνατος από οποιαδήποτε αιτιολογία	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

<sup>α</sup> Στο 6% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμη/σιμβαστατίνη 10/80 mg.

<sup>β</sup> Στο 27% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg.

<sup>γ</sup> Εκτίμηση κατά Kaplan-Meier στα 7 έτη.

<sup>δ</sup> περιλαμβάνει ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη προσδιορισμένου τύπου.

#### *Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία*

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων, 240 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που ήδη ελάμβαναν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη και δεν είχαν επιτύχει το στόχο στη μείωση της LDL (2,6 έως 4,1 mmol/l [100 έως 160 mg/dl], ανάλογα με τα αρχικά χαρακτηριστικά) σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (ΕΠΕΧ), τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν είτε εξετιμίμη 10 mg ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της υφιστάμενης θεραπείας με σιμβαστατίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη και που δεν βρίσκονταν στο στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~80%), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εξετιμίμη συγχωρηγούμενη με σιμβαστατίνη πέτυχαν το στόχο LDL-C στο καταληκτικό σημείο της μελέτης σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη, 76 % και 21,5 %, αντιστοίχως.

Οι αντίστοιχες μειώσεις της LDL-C για την εξετιμίμη ή το εικονικό φάρμακο που συγχωρηγήθηκαν με σιμβαστατίνη ήταν επίσης σημαντικά διαφορετικές (27 % ή 3 %, αντιστοίχως). Επιπλέον, η εξετιμίμη που συγχωρηγήθηκε με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη, την Apo B και τα τριγλυκερίδια (TG), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο που συγχωρηγήθηκε με σιμβαστατίνη.

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή δοκιμή, διάρκειας 24 εβδομάδων, 214 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες (ροσιγλιταζόνη ή πιογλιταζόνη) για τουλάχιστον 3 μήνες και σιμβαστατίνη 20 mg για τουλάχιστον 6 εβδομάδες με μέση τιμή LDL-C

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

2,4 mmol/L (93 mg/dl), τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν είτε σιμβαστατίνη 40 mg ή τα συγχωρηγούμενα δραστικά συστατικά ισοδύναμα με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10 mg/20 mg. Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10 mg/20 mg ήταν σημαντικά περισσότερο αποτελεσματικός από το διπλασιασμό δόσης της σιμβαστατίνης στα 40 mg στην περαιτέρω μείωση της LDL-C (-21% και 0%, αντιστοίχως), της ολικής χοληστερόλης (-14% και -1%, αντιστοίχως), της Apo B (-14% και -2%, αντιστοίχως), και της μη HDL-C (-20% και -2%, αντιστοίχως) πέρα από τις μειώσεις που παρατηρήθηκαν με σιμβαστατίνη 20 mg. Τα αποτελέσματα για την HDL-C και τα TG μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν διέφεραν σημαντικά. Τα αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν από τον τύπο της θεραπείας με θειαζολιδινεδιόνη.

Η αποτελεσματικότητα των διαφορετικών δοσολογικών περιεκτικοτήτων του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10/10 έως 10/80 mg/ημέρα) καταδείχθηκε σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυπλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, διάρκειας 12 εβδομάδων που συμπεριέλαβε όλες τις διαθέσιμες δόσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και όλες τις σχετιζόμενες δόσεις σιμβαστατίνης. Όταν συγκρίθηκαν οι ασθενείς που έλαβαν όλες τις δόσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης με τους ασθενείς που έλαβαν όλες τις δόσεις σιμβαστατίνης, ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη, την LDL-C και τα TG (βλ. Πίνακα 2) καθώς και την Apo B (-42% και -29%, αντιστοίχως), τη μη HDL-C (-49% και -34%, αντιστοίχως) και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (-33% και -9%, αντιστοίχως). Οι επιδράσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στην HDL-C ήταν παρόμοιες με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τη σιμβαστατίνη. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης αύξησε σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

## Πίνακας 2

**Απόκριση στο συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε Ασθενείς με Πρωτοπαθή Υπερχοληστερολαιμία (Μέση<sup>α</sup> % Μεταβολή από την Αρχική Τιμή χωρίς Θεραπεία<sup>β</sup>)**

Θεραπεία					
(Ημερήσια Δόση)	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG <sup>α</sup>
Ομαδοποιημένα δεδομένα (Όλες οι δόσεις εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης) <sup>γ</sup>	353	-38	-53	+8	-28
Ομαδοποιημένα δεδομένα (Όλες οι δόσεις σιμβαστατίνης) <sup>γ</sup>	349	-26	-38	+8	-15
Εξετιμίμπη 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Εικονικό φάρμακο	93	+2	+3	+2	-2
Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ανά δόση					
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
Σιμβαστατίνη ανά δόση					
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>α</sup> Για τριγλυκερίδια, διάμεση % μεταβολή από την αρχική τιμή

<sup>β</sup> Αρχική τιμή – δίχως υπολιπιδαιμικό φάρμακο

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

<sup>γ</sup> Ομαδοποιημένες δόσεις εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10/10-10/80) μείωσαν σημαντικά την ολική-χοληστερόλη, την LDL-C, και τα TG, σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη, και αύξησαν σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία παρόμοια σχεδιασμένη μελέτη, τα αποτελέσματα για όλες τις παραμέτρους λιπιδίων ήταν γενικά συναφή. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των δύο μελετών, η απόκριση των λιπιδίων στο συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ήταν παρόμοια σε ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων μεγαλύτερα από ή μικρότερα από 200 mg/dl.

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη (ENHANCE), 720 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg (n=357) ή σιμβαστατίνη 80 mg (n=363) για 2 χρόνια. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση της θεραπείας συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στο πάχος της έσω-μέσω καρωτίδας (IMT) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Η επίδραση αυτού του υποκατάστατου δείκτη στην καρδιακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει ακόμα αποδειχθεί.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η μεταβολή στο μέσο IMT και των έξι τμημάτων της καρωτίδας, δεν διέφερε σημαντικά (p=0,29) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας όπως μετρήθηκε από υπέρηχο B-mode. Με εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ή με σιμβαστατίνη 80 mg ως μονοθεραπεία, το πάχος της έσω-μέσω καρωτίδας περιορίστηκε κατά 0,0111 mm και κατά 0,0058 mm, αντίστοιχα, καθ' όλη τη 2 ετή διάρκεια της μελέτης (αρχική μέση τιμή IMT 0,68 mm και 0,69 mm αντιστοίχως).

Η εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg μείωσε σημαντικά περισσότερο την LDL-C, την ολική χοληστερόλη, την Apo B, και τα TG σε σχέση με τη σιμβαστατίνη 80 mg. Η επί τοις εκατό αύξηση της HDL-C ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για την εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ήταν συναφείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειάς της.

Το Vasitimb περιέχει σιμβαστατίνη. Σε δύο μεγάλες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, τη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης με Σιμβαστατίνη (20-40 mg, N=4.444 ασθενείς) και τη Μελέτη Καρδιακής Προστασίας (40 mg, N= 20.536 ασθενείς), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της θεραπείας με σιμβαστατίνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία επεισόδια λόγω υπάρχουσας στεφανιαίας καρδιακής νόσου, διαβήτη, περιφερικής αγγειακής νόσου, ιστορικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλης αγγειοεγκεφαλικής νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι η σιμβαστατίνη μειώνει: τον κίνδυνο της συνολικής θνησιμότητας μειώνοντας τους θανάτους από στεφανιαία καρδιακή νόσο, τον κίνδυνο μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και την ανάγκη για επεμβάσεις στεφανιαίας και μη στεφανιαίας επαναγγείωσης.

Κατά τη Μελέτη Αποτελεσματικότητας Επιπλέον Μειώσεων της Χοληστερόλης και της Ομοκυστεΐνης (SEARCH) αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με σιμβαστατίνη 80 mg έναντι 20 mg (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 6,7 έτη) σχετικά με τα μείζονα αγγειακά επεισόδια (MVEs, οριζόμενα ως θανατηφόρα ΣΚΝ, μη θανατηφόρα ΕΜ, επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης, μη θανατηφόρο ή θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή επέμβαση περιφερικής επαναγγείωσης) σε 12.064 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επίπτωση των ΜΑΕ μεταξύ των 2 ομάδων, σιμβαστατίνη 20 mg (n = 1.553, 25,7 %) έναντι σιμβαστατίνης 80 mg (n = 1.477, 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 έως 1,01. Η απόλυτη διαφορά σχετικά με την LDL-C μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 0,35 ± 0,01 mmol/L. Τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας εκτός του ότι η επίπτωση μυοπάθειας ήταν περίπου 1,0 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 80 mg σε σύγκριση με 0,02 % σε ασθενείς

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 20 mg. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάστηκε κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Η επίπτωση μυοπάθειας κατά τη διάρκεια κάθε επακόλουθου χρόνου θεραπείας ήταν περίπου 0,1%.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, 142 αγόρια (σταδίου Tanner II και άνω) και 106 κορίτσια μετά την εμμηναρχή, ηλικίας 10 έως 17 ετών (μέση ηλικία 14,2 έτη) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) με αρχικά επίπεδα LDL-C μεταξύ 4,1 και 10,4 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν είτε εξετιμίμπη 10 mg συγχωρηγούμενη με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ή σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία (10, 20 ή 40 mg) για 6 εβδομάδες, εξετιμίμπη συγχωρηγούμενη με 40 mg σιμβαστατίνης ή 40 mg σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία για τις επόμενες 27 εβδομάδες, και στη συνέχεια ανοιχτής επισήμανσης συγχωρηγούμενη εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη (10 mg, 20 mg ή 40 mg) για 20 εβδομάδες.

Την Εβδομάδα 6, η εξετιμίμπη συγχωρηγούμενη με σιμβαστατίνη (σε όλες τις δόσεις) μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (38% έναντι 26%), την LDL-C (49% έναντι 34%), την Apo B (39% έναντι 27%) και τη μη HDL-C (47% έναντι 33%) συγκριτικά με τη χορήγηση σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία (σε όλες τις δόσεις). Τα αποτελέσματα για τις δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια για τα τριγλυκερίδια (TG) και την HDL-C (-17% έναντι -12% και +7% έναντι +6%, αντίστοιχα). Την Εβδομάδα 33, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με εκείνα της Εβδομάδας 6 και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν εξετιμίμπη και 40 mg σιμβαστατίνης (62%) είχαν επιτύχει τον ιδανικό στόχο σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (EΠΕΧ) AAP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) για την LDL-C σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν 40 mg σιμβαστατίνης (25%). Την Εβδομάδα 53, στο τέλος της παράτασης της ανοιχτής επισήμανσης, οι επιδράσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων διατηρήθηκαν.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης συγχωρηγούμενης με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εξετιμίμπη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας κατά την ενηλικίωση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην Υπερχοληστερολαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### *Ομόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)*

Μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων διεξήχθη σε ασθενείς με κλινική και/ή γονοτυπική διάγνωση ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (HoFH). Αναλύθηκαν τα δεδομένα μίας υποομάδας ασθενών (n=14) που ελάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg κατά την έναρξη. Αύξηση της δόσης της σιμβαστατίνης από 40 σε 80 mg (n=5) προκάλεσε μείωση της LDL-C κατά 13% σε σχέση με την αρχική τιμή με σιμβαστατίνη 40 mg. Συγχωρήγηση εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης ισοδύναμη με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10 mg/40 mg και 10 mg/80 mg συγκεντρωτικά, n=9), προκάλεσε μείωση της LDL-C κατά 23% σε σχέση με την αρχική τιμή με σιμβαστατίνη 40 mg. Σε αυτούς τους ασθενείς που συγχωρηγήθηκε εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη ισοδύναμες με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10 mg/80 mg, n=5), παρουσιάστηκε μείωση της LDL-C κατά 29 % σε σχέση με την αρχική τιμή με σιμβαστατίνη 40 mg.

#### *Πρόληψη των Μειζόνων Αγγειακών Επεισοδίων στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN)*

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Η μελέτη Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (SHARP) ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή μελέτη που διεξήχθη σε 9.438 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, το ένα τρίτο των οποίων υποβάλλονταν σε αιμοδιάλυση κατά την έναρξη. Συνολικά 4.650 ασθενείς κατανεμήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10/20 mg και 4.620 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 62 έτη και το 63% ήταν άνδρες, το 72% Καυκάσιοι, το 23% διαβητικοί και, για όσους δεν υποβάλλονταν σε αιμοδιάλυση, ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ήταν 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Δεν υπήρξαν κριτήρια ένταξης στη μελέτη όσον αφορά τα λιπίδια. Η μέση LDL-C κατά την έναρξη ήταν 108 mg/dl. Μετά από έναν χρόνο, η LDL-C μειώθηκε κατά 26% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με σιμβαστατίνη 20 mg και κατά 38% με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10/20 mg, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πλέον τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης.

Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο της μελέτης SHARP κύρια σύγκριση ήταν μια ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία των "μειζόνων αγγειακών επεισοδίων" (MVE, οριζόμενα ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακός θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιαδήποτε επέμβαση επαναγγείωσης) μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (n=4.193) ή εικονικού φαρμάκου (n=4.191). Δευτερεύουσες αναλύσεις συμπεριέλαβαν το ίδιο σύνθετο σημείο που αναλύθηκε για την πλήρη κοόρτη που τυχαιοποιήθηκε (κατά την έναρξη της μελέτης ή κατά το έτος 1) σε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (n=4.650) ή σε εικονικό φάρμακο (n=4.620) όπως επίσης και τα στοιχεία αυτού του σύνθετου σημείου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αγγειακών επεισοδίων (749 ασθενείς με επεισόδια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 639 στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 16% (p=0,001).

Ωστόσο, ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν επέτρεψε μια ευδιάκριτη συνεισφορά της εξετιμίμπης ως μεμονωμένη δραστική ουσία στην αποτελεσματικότητα για τη σημαντική μείωση του κινδύνου των μειζόνων αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

Τα επιμέρους στοιχεία των Μειζόνων Αγγειακών Επεισοδίων (MVE) σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης με μη σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης όσον αφορά το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρδιακό θάνατο.

### Πίνακας 3

#### Μείζονα Αγγειακά Επεισόδια ανά Ομάδα Θεραπείας σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη SHARP<sup>a</sup>

Έκβαση	Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/20 (N=4.650)	Εικονικό φάρμακο (N=4.620)	Λόγος Κινδύνου (CI 95%)	Τιμή P
Μείζονα Αγγειακά Επεισόδια	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Καρδιακός Θάνατος	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38



1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Οποιοδήποτε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Οποιαδήποτε επαναγγείωση	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Μείζονα Αθηροσκληρωτικά Επεισόδια (MAE) <sup>β</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>α</sup>Ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο είτε κατά την έναρξη ή κατά τον χρόνο 1

<sup>β</sup>MAE, οριζόμενο ως σύνθετο σημείο μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίου θανάτου, μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή οποιασδήποτε επαναγγείωσης.

Η απόλυτη μείωση της LDL χοληστερόλης που επιτεύχθηκε με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με χαμηλότερη LDL-C κατά την έναρξη (<2,5 mmol/l) και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιάλυση κατά την έναρξη απ' ό,τι σε άλλους ασθενείς, και οι αντίστοιχες μειώσεις κινδύνου σε αυτές τις δύο ομάδες ήταν ασθενείς.

#### Στένωση Αορτής

Η μελέτη Σιμβαστατίνης και Εξετιμίμπης για τη Θεραπεία της Στένωσης της Αορτής (SEAS) ήταν μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με διάμεση διάρκεια 4,4 έτη που διεξήχθη σε 1.873 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση αορτής (AS), τεκμηριωμένη με Doppler μέτρησης μέγιστης ταχύτητας ροής στην αορτική βαλβίδα εντός εύρους 2,5 έως 4,0 m/s. Εντάχθηκαν μόνο οι ασθενείς, οι οποίοι δεν θεωρήθηκε ότι χρειάζονται θεραπεία με στατίνη για τη μείωση του κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο ή συγχορήγηση εξετιμίμπης 10 mg και σιμβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο σημείο καρδιαγγειακών συμβαμάτων μείζονος σημασίας (MCE), όπως καρδιαγγειακού θανάτου, χειρουργικής επέμβασης για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR), συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) ως αποτέλεσμα της εξέλιξης της στένωσης της αορτής, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, παράκαμψης με μόσχευμα της στεφανιαίας αρτηρίας (CABG), διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI), νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης και μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα σημαντικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν σύνθετα σημεία των υποσυνόλων των κατηγοριών συμβαμάτων κύριων τελικών σημείων.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10 mg/40 mg δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για MCE.

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Το κύριο αποτέλεσμα παρουσιάστηκε σε 333 ασθενείς (35,3%) στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και σε 355 ασθενείς (38,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 0,96, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,83 έως 1,12,  $p = 0,59$ ). Αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιήθηκε σε 267 ασθενείς (28,3%) στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και σε 278 ασθενείς (29,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου 1,00, CI 95%, 0,84 έως 1,18,  $p = 0,97$ ). Λιγότεροι ασθενείς είχαν ισχαιμικά καρδιαγγειακά επεισόδια στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ( $n=148$ ) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $n=187$ ) (λόγος κινδύνου 0,78, CI 95%, 0,63 έως 0,97,  $p = 0,02$ ), κυρίως λόγω του μικρότερου αριθμού ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση παράκαμψης με μόσχευμα της στεφανιαίας αρτηρίας.

Καρκίνος εμφανίστηκε περισσότερο συχνά στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (105 έναντι 70,  $p = 0,01$ ). Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι βέβαιη καθώς στη μεγαλύτερη δοκιμή SHARP, ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιοδήποτε περιστατικό καρκίνου (438 στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης έναντι 439 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) δεν διέφερε. Επιπρόσθετα, στην κλινική δοκιμή IMPROVE-IT ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιαδήποτε νέα κακοήθεια (853 στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης έναντι 863 στην ομάδα της σιμβαστατίνης) δεν διέφερε σημαντικά και επομένως τα ευρήματα της δοκιμής SEAS δεν θα μπορούσαν να επιβεβαιωθούν από τη SHARP ή την IMPROVE-IT.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής όταν η εξετιμίμπη συγχωρηγήθηκε με σιμβαστατίνη.

### Απορρόφηση

#### *Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη*

Το Vasitimb είναι βιοϊσοδύναμο με τη συγχωρήγηση εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης.

#### *Εξετιμίμπη*

Κατόπιν από στόματος χορήγησης, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται σε μεγάλο βαθμό σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο εξετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται 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 η ουσία είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα κατάλληλα για ένεση.

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

#### *Σιμβαστατίνη*

Η διαθεσιμότητα του δραστικού β-υδροξυοξέος στη συστηματική κυκλοφορία μετά από την από στόματος χορήγηση δόσης σιμβαστατίνης βρέθηκε να είναι μικρότερη από 5 % της δόσης, γεγονός που είναι συμβατό με την εκτενή αποβολή πρώτης διόδου στο ήπαρ. Οι κύριοι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδροξυοξύ και τέσσερις επιπλέον δραστικοί μεταβολίτες.

Σχετικά με την κατάσταση νηστείας, τα επίπεδα στο πλάσμα τόσο του δραστικού όσο και όλων των αναστολέων δεν επηρεάστηκαν όταν η σιμβαστατίνη χορηγήθηκε αμέσως πριν από ένα γεύμα δοκιμής.

### Κατανομή

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

### *Εξετιμίμπη*

Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης δεσμεύονται κατά 99,7% και 88 έως 92% με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, αντιστοίχως.

### *Σιμβαστατίνη*

Η σιμβαστατίνη και το β-υδροξυοξύ δεσμεύονται με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (95 %).

Η φαρμακοκινητική των εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων της σιμβαστατίνης έδειξε ότι δεν συμβαίνει συσσώρευση του φαρμάκου μετά από πολλαπλή δοσολογία. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες φαρμακοκινητικής, η μέγιστη συγκέντρωση των αναστολέων στο πλάσμα επιτεύχθηκε 1,3 έως 2,4 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης.

### Βιομετασχηματισμός

#### *Εξετιμίμπη*

Η εξετιμίμπη μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύζευξης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Έχει παρατηρηθεί ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύονται στο πλάσμα, αποτελώντας περίπου 10 έως 20% και 80 έως 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντιστοίχως. Αμφότερα, η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης αποβάλλονται βραδέως από το πλάσμα με ένδειξη σημαντικής εντεροηπατικής ανακύκλωσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμπης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμπης είναι περίπου 22 ώρες.

#### *Σιμβαστατίνη*

Η σιμβαστατίνη είναι μία ανενεργός λακτόνη που εύκολα υδρολύεται *in vivo* στο αντίστοιχο β-υδροξυοξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Η υδρόλυση λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ, και ο ρυθμός υδρόλυσης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ βραδύς.

Στον άνθρωπο η σιμβαστατίνη απορροφάται καλά και υφίσταται εκτεταμένη απέκκριση πρώτης διόδου στο ήπαρ. Η απέκκριση στο ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή του αίματος. Το ήπαρ είναι η κύρια περιοχή δράσης με επακόλουθη απέκκριση ισοδύναμων ενώσεων του φαρμάκου στη χολή. Συνεπώς, η διαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία είναι χαμηλή.

Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη, β-υδροξυοξύ, ο χρόνος ημίσειας ζωής του κυμάνθηκε στις 1,9 ώρες.

### Αποβολή

#### *Εξετιμίμπη*

Κατόπιν από στόματος χορήγησης <sup>14</sup>C- εξετιμίμπης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμπη αποτέλεσε περίπου το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78% και 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας επανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντιστοίχως κατά τη διάρκεια συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρξαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

#### *Σιμβαστατίνη*

Το οξύ της σιμβαστατίνης μεταφέρεται ενεργά εντός των ηπατικών κυττάρων από τον μεταφορέα OATP1B1.

Κατόπιν από στόματος χορήγησης ραδιενεργού σιμβαστατίνης στον άνθρωπο, 13 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και 60 % στα κόπρανα εντός 96 ωρών. Το ποσό που ανακτήθηκε στα κόπρανα

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

αντιπροσωπεύει τις απορροφηθείσες ισοδύναμες ενώσεις του φαρμάκου που απεκκρίθηκαν στη χολή καθώς επίσης και το μη απορροφηθέν φάρμακο. Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη, β-υδροξυοξύ, μόνο 0,3 %, κατά μέσο όρο, της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με τη μορφή αναστολέων.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός Πληθυσμός*

Η απορρόφηση και ο μεταβολισμός της εξετιμίμπης ήταν παρόμοια μεταξύ παιδιών και εφήβων (10 έως 18 ετών) και ενηλίκων. Με βάση την ολική εξετιμίμπη, δεν υπάρχουν διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ εφήβων και ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας <10 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) ή σιτοστερολαιμία. (Βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμπη ήταν κατά περίπου 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (≥65 ετών) από ό,τι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ ηλικιωμένων και νεαρότερων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη. (Βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης, η μέση AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5 ή 6), σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη (10 mg ημερησίως), διάρκειας 14 ημερών σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτήθηκε ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των μη γνωστών επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης σε εξετιμίμπη σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) ηπατική δυσλειτουργία, η εξετιμίμπη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

##### *Εξετιμίμπη*

Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση CrCl ≤ 30 ml/min), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές σε σύγκριση με υγιή άτομα (n=9). (Βλ. παράγραφο 4.2).

Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτή τη μελέτη (με μεταμόσχευση νεφρού και λαμβάνοντας πολλαπλές δόσεις φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) είχε κατά 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμπη.

##### *Σιμβαστατίνη*

Σε μία μελέτη ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), οι συγκεντρώσεις των ολικών αναστολέων στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση ενός σχετικού με την HMG-CoA αναγωγάση αναστολέα ήταν περίπου κατά δύο φορές υψηλότερες από αυτές των υγιών εθελοντών.

##### *Φύλο*

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπη.

#### *Πολυμορφισμός SLCO1B1*

Οι φορείς του αλληλόμορφου c.521T>C του γονιδίου SLCO1B1 έχουν χαμηλότερη δραστηριότητα OATP1B1. Η μέση έκθεση (AUC) στον κύριο δραστικό μεταβολίτη, το οξύ της σιμβαστατίνης είναι 120 % σε ετεροζυγώτες φορείς (CT) του αλληλόμορφου C και 221% σε ομοζυγώτες (CC) φορείς σε σχέση με εκείνη σε ασθενείς που έχουν τον πιο κοινό γονότυπο (TT). Το αλληλόμορφο C έχει συχνότητα εμφάνισης 18 % στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

#### Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη

Σε μελέτες συγχορήγησης εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά αυτές που τυπικά σχετίζονται με στατίνες. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από όταν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνες ως μονοθεραπεία. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μετά από χορήγηση θεραπείας συνδυασμού. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίστηκαν στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε αρουραίους μόνο μετά από έκθεση σε δόσεις οι οποίες ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (περίπου 20 φορές το επίπεδο AUC για τη σιμβαστατίνη και 1.800 φορές το επίπεδο AUC για τον ενεργό μεταβολίτη). Δεν υπήρξε ένδειξη ότι η συγχορήγηση της εξετιμίμπης επηρέασε την ενδεχόμενη μυοτοξική δράση της σιμβαστατίνης.

Σε σκύλους στους οποίους συγχορηγήθηκαν εξετιμίμπη και στατίνες, παρατηρήθηκαν ορισμένες ηπατικές επιδράσεις σε χαμηλή έκθεση (< 1 φορά της AUC στον άνθρωπο). Παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST) απουσία ιστικής νέκρωσης. Παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στο ήπαρ (υπερπλασία του χοληδόχου πόρου, συσσώρευση χρωστικών, διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων και μικρών ηπατοκυττάρων) σε σκύλους στους οποίους συγχορηγήθηκαν εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη. Αυτές οι μεταβολές δεν παρουσίασαν εξέλιξη με παράταση της χορήγησης δόσης έως και 14 μήνες. Γενική υποχώρηση των ηπατικών ευρημάτων παρατηρήθηκε με τη διακοπή της δόσης. Αυτά τα ευρήματα ήταν σε συμφωνία με εκείνα που περιγράφονται με αναστολείς HMG-CoA ή αποδόθηκαν στα πολύ χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης που παρατηρήθηκαν στους προσβεβλημένους σκύλους.

Η συγχορήγηση εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης δεν είχε τερατογόνο επίδραση σε αρουραίους. Σε έγκυα κουνέλια παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συνένωση ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων).

Σε μία σειρά δοκιμασιών *in vivo* και *in vitro*, η εξετιμίμπη, χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, δεν παρουσίασε ενδεχόμενη γονοτοξική δράση.

#### Εξετιμίμπη

Μελέτες σε ζώα σχετικές με τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποια όργανα-στόχους για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες εξετιμίμπη ( $\geq 0,03$  mg/kg/ημέρα) η συγκέντρωση χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μία μελέτη διάρκειας ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση χολολιθίας ή άλλων ηπατοχολικών

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

επιδράσεων. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση της εξετιμίμπης.

Δοκιμασίες μακροχρόνιας καρκινογένεσης με την εξετιμίμπη ήταν αρνητικές.

Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, ούτε βρέθηκε να έχει τερατογόνο επίδραση σε αρουραίους ή κουνέλια, ούτε ότι είχε επίδραση στην προγεννητική ή μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπέρασε τον πλακουντιακό φραγμό σε εγκύους αρουραίους και σε έγκυα κουνέλια που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα.

### Σιμβαστατίνη

Με βάση τις συμβατικές μελέτες σε ζώα σχετικά με τη φαρμακοδυναμική, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα και την καρκινογένεση, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή που μπορεί να αναμένονται σε σχέση με το φαρμακολογικό μηχανισμό. Στις μέγιστες ανεκτές δόσεις τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια, η σιμβαστατίνη δεν προκάλεσε εμβρυϊκές δυσπλασίες και δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στην ανάπτυξη του νεογέννητου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονουδρική  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό  
Υπρομελλόζη 2910  
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172) – μόνο στα δισκία 10 mg/10 mg  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172) – μόνο στα δισκία 10 mg/20 mg

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

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

Κυψέλη (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 δισκία, σε κουτί.  
Κυψέλη (διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης OPA/Alu/PVC//Alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 δισκίο, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

1.3.1	Ezetimibe + Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΖΑΚ ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
Δ.Τ. PHARMAZAC ΑΕ  
Ναούσης 31, Βοτανικός  
104 47 Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ.: 210-3418889-97

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vasitimb 10 mg/10 mg: 85883/15/22-9-2017

Vasitimb 10 mg/20 mg: 80915/22-9-2017

Vasitimb 10 mg/40 mg: 80916/22-9-2017

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Σεπτεμβρίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ