

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Comrichol 20 mg/10 mg, δισκία
Comrichol 10 mg/10 mg, δισκία
Comrichol 5 mg/10 mg, δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Comrichol 20 mg/10 mg, δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστούχος ροσουβαστατίνη) και 10 mg εζετιμίμη.

Έκδοχα με γνωστή επίδραση: μονοϋδρική λακτόζη 228.29 mg

Comrichol 10 mg/10 mg, δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστούχος ροσουβαστατίνη) και 10 mg εζετιμίμη.

Έκδοχα με γνωστή επίδραση: μονοϋδρική λακτόζη 238.69 mg

Comrichol 15 mg/10 mg, δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστούχος ροσουβαστατίνη) και 10 mg εζετιμίμη.

Έκδοχα με γνωστή επίδραση: μονοϋδρική λακτόζη 243.89 mg

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Comrichol 20 mg / 10 mg: Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, μη επικαλυμμένο δισκίο. Η διάμετρος του δισκίου είναι 11 mm.

Comrichol 10 mg / 10 mg: Λευκό έως υπόλευκο, ωοειδές, αμφίκυρτο, μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη το E1 στη μία πλευρά και το 1 στην άλλη. Οι διαστάσεις του δισκίου είναι 15 mm X 7 mm.

Comrichol 5 mg / 10 mg: Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, επίπεδο, μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη E2 στη μια πλευρά και το 2 στην άλλη πλευρά. Η διάμετρος του δισκίου είναι 10 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία

Το Comrichol ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαιτητικής αγωγής για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η υπερχοληστερολαιμία ελέγχεται επαρκώς με ξεχωριστά χορηγούμενα μονοσυστατικά παρασκευάσματα των ίδιων δόσεων με τον συνιστώμενο συνδυασμό.

Πρόληψη Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

Το Compichol ενδείκνυται για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD) και ιστορικό οξείας στεφανιαίας νόσου (ACS), οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με ξεχωριστά χορηγούμενα μονοσυστατικά παρασκευάσματα των ίδιων δόσεων με τον συνιστώμενο συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα δισκία Compichol ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η υπερχοληστερολαιμία ελέγχεται επαρκώς με ξεχωριστά χορηγούμενα μονοσυστατικά παρασκευάσματα των ίδιων δόσεων με τον συνιστώμενο συνδυασμό.

Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε κατάλληλη δίαιτα μείωσης των λιπιδίων την οποία και θα πρέπει να συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα δισκία Compichol .

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο δεδομένης δόσης με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία Compichol δεν είναι κατάλληλα για την αρχική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, όπου είναι απαραίτητο, πρέπει να γίνεται μόνο με τα μονοσυστατικά και μετά τη ρύθμιση των κατάλληλων δόσεων είναι δυνατή η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό με την κατάλληλη δοσολογία.

Τα δισκία Compichol 5 mg / 10 mg, 10 mg / 10 mg και 20 mg / 10 mg δεν είναι κατάλληλα για τη θεραπεία ασθενών που χρειάζονται δόση ροσουβαστατίνης των 40 mg.

Το προϊόν αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται είτε ≥ 2 ώρες πριν είτε ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση ενός συμπλοκοποιητή χολικού οξέος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Compichol σε παιδιά μικρότερα των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί. Πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 ωστόσο δεν μπορεί να δοθεί σύσταση για τη δοσολογία.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Συνιστάται μια δόση έναρξης των 5 mg σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός δε συνιστάται για την έναρξη της θεραπείας. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, όπου είναι απαραίτητο, πρέπει να γίνεται μόνο με τα μονοσυστατικά και μετά τη ρύθμιση των κατάλληλων δόσεων είναι δυνατή η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό με την κατάλληλη δοσολογία.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της ροσουβαστατίνης είναι 5 mg για ασθενείς με μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min).

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μονοσυστατικά παρασκευάσματα για την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δοσολογίας.

Η χρήση της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6). Δεν συνιστάται η χρήση του Compichol σε ασθενείς με μέτρια (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία Child-Pugh > 9) ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Το Compichol αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Φυλή

Αυξημένη συστηματική έκθεση ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg για ασθενείς Ασιατικής καταγωγής. Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μονοσυστατικά παρασκευάσματα για την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δοσολογίας.

Γενετικός πολυμορφισμός

Συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση ροσουβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν τέτοιους συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, μια κατώτερη ημερήσια δόση ροσουβαστατίνης/εξετιμίμης συνιστάται.

Δοσολογία σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη μυοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός σταθερής δόσης δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μονοσυστατικά παρασκευάσματα για την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δοσολογίας.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα των διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) αυξάνεται όταν η ροσουβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση πλάσματος της ροσουβαστατίνης λόγω αλληλεπιδράσεων με αυτές τις πρωτεΐνες μεταφορείς (π.χ. κυκλοσπορίνη και ορισμένους αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη, και / ή τιπραναβίρη, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Όποτε είναι δυνατόν, θα πρέπει να ξεετάζονται εναλλακτικά φάρμακα, και, εάν είναι απαραίτητο, να εξεταστεί η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με τα δισκία Comprichol. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με τα δισκία Comprichol είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και η ρύθμιση της δοσολογίας της ροσουβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα δισκία Comprichol πρέπει να λαμβάνεται μια φορά κάθε μέρα την ίδια ώρα με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Το Comprichol αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ροσουβαστατίνη, εξετιμίμη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένων ανεξήγητων, επίμονων αυξήσεων των τρανσαμινασών ορού και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών ορού που υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN).
- κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.
- σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (δείτε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και, σπάνια, ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg.

Από εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύολυσης. Ωστόσο περιπτώσεις ραβδομύολυσης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας με εξετιμίμπη και πολύ σπάνια σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύολυσης.

Εάν λόγω των μυϊκών συμπτωμάτων υποπτευθεί μυοπάθεια ή επιβεβαιωθεί από την μέτρηση των επιπέδων της κρεατινικής κινάσης, η εξετιμίμπη, ή η οποιαδήποτε στατίνη και οποιοσδήποτε από τους παράγοντες που είναι γνωστό πως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύολυσης, τον οποίο ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Όλοι οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία πρέπει να ενημερώνονται για την άμεση αναφορά εάν εμφανιστεί ανεξήγητος μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. Παράγραφο 4.8).

Μέτρηση της Κρεατινικής Κινάσης

Η κρεατινική κινάση (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από έντονη άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK που μπορεί να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (≥ 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επιβεβαιωτική εξέταση εντός 5 – 7 ημερών. Εάν ο επαναληπτικός έλεγχος επιβεβαιώσει τιμή της CK κατά την έναρξη ≥ 5 υψηλότερη του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

Πριν την έναρξη της Θεραπείας

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής τα δισκία ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση μυοπάθειας/ ραβδομύολυσης.

Στους παράγοντες αυτούς συγκαταλέγονται:

- έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυοτοξικότητας με άλλο αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιμπράτη
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία ≥ 70 ετών
- καταστάσεις κατά τις οποίες μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2)
- ταυτόχρονη χρήση φιμπρατών.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (≥ 5 υψηλότερα του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) δεν θα πρέπει να γίνει έναρξη της θεραπείας.

Κατά τη Διάρκεια της Θεραπείας

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, αδυναμία ή κράμπες, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης είναι σημαντικά αυξημένα (≥ 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) ή εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή ενόχληση (ακόμη και αν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης είναι ≤ 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου). Παρακολούθηση ρουτίνας των επιπέδων κρεατινικής κινάσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με στατίνη, περιλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από κεντρομελική μυϊκή αδυναμία και αυξημένη κίνηση της κρεατίνης ορού, οι οποίες παραμένουν παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνη. Σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μύες στο μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη σε συγχορήγηση με άλλη θεραπεία. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (στατίνες) σε συνδυασμό με παράγωγα ινικού οξέος, περιλαμβανομένων γεμφιβροζίλης, κυκλοσπορίνης, νικοτινικού οξέος, αζολικών αντιμυκητιασικών, αναστολέων πρωτεάσης και μακρολιδικών αντιβιοτικών. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν συγχορηγείται με ορισμένους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Συνεπώς, δεν συνιστάται ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζίλης. Το όφελος από περαιτέρω μεταβολές των επιπέδων λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση Comprimol με φιμπράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι των ενδεχόμενων κινδύνων αυτών των συνδυασμών.

Τα δισκία Comprimol δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή προδιαθέτει στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας δευτερογενώς μετά από ραβδομύωση (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζων χειρουργική επέμβαση, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινολογικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις).

Επιδράσεις στο Ήπαρ

Σε ελεγχόμενες μελέτες συγχορήγησης εξετιμίμπης με στατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις των επιπέδων τρανσαμινάσης (≥ 3 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]).

Συνιστάται ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δόση εάν τα επίπεδα των τρανσαμινάσεων του ορού υπερβαίνουν το 3πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

Σε ασθενείς με δευτερογενή υπερχοληστερολαιμία οφειλόμενη σε υποθυρεοειδισμό ή νεφρωσικό σύνδρομο, θα πρέπει να θεραπεύεται η υποκείμενη πάθηση πριν την έναρξη της θεραπείας με τα δισκία Comprimol.

Λόγω των άγνωστων επιδράσεων που μπορεί να έχει η αυξημένη έκθεση σε εξετιμίμπη δε συνιστάται η χρήση των δισκίων Comprimol σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με dipstick (ταινία εμβάπτισης) ούρων, κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδιαίτερα τη δόση των 40 mg, η οποία ήταν παροδική ή διαλείπουσα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Η πρωτεϊνουρία δεν φάνηκε να συνιστά προβλεπτικό παράγοντα οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8).

Φουσιδικό οξύ

Τα δισκία Comprimol δεν πρέπει να συγχορηγούνται με συστηματικά σκευάσματα του φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας φουσιδικού οξέος. Σε ασθενείς όπου η χρήση των συστημικών φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας φουσιδικού οξέος.

Υπήρξαν αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία στατίνης μπορεί να εισαχθεί εκ νέου επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη συστηματική φουσιδικού οξέως, π.χ., για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για συγχορήγηση των δισκίων Compichol και του φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Φυλή

Φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής συγκριτικά με τους Καυκάσιους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αναστολείς πρωτεάσης

Αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί σε άτομα που έλαβαν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει ληφθεί υπόψη τόσο το όφελος της μείωσης των λιπιδίων με τη χρήση των δισκίων Compichol σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης και η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και μέχρι την τιτλοδότηση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς πρωτεάσης δεν συνιστάται, εκτός εάν η δόση των δισκίων Compichol έχει ρυθμιστεί (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδιαίτερα κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης υγείας του ασθενούς (κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία διάμεσης πνευμονοπάθειας, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακόπτεται.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ορισμένες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως φαρμακολογική κατηγορία αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη διαβήτη ενδεχομένως να επιφέρουν κάποιο βαθμό υπεργλυκαιμίας που να χρήζει τυπικής αντιδιαβητικής θεραπείας. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τις στατίνες και ως εκ τούτου δεν συνιστά λόγο διακοπής της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που υπόκεινται σε κίνδυνο υπεργλυκαιμίας (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) >30kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται μέσω της διενέργειας κλινικών και βιοχημικών ελέγχων σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στη μελέτη JUPITER, η αναφερόμενη συνολική συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη ήταν 2,8% με τη ροσουβαστατίνη και 2,3% με το εικονικό φάρμακο, κυρίως σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L.

Φιβράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης χορηγούμενης με φιβράτες δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε ασθενή που λαμβάνει ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται η διενέργεια παρακλινικών εξετάσεων της χοληδόχου κύστεως και η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιπηκτικά

Εάν το δισκίο ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης προστεθεί σε θεραπεία με βαρφαρίνη, με άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή με φλουινδιόνη, το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κυκλοσπορίνη: Βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δισκίων ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί, κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η χρήση του φαρμάκου αυτού σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Ηπατική νόσος και κατανάλωση αλκοόλ

Τα δισκία ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολική ποσότητα αλκοόλ ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Λακτόζη

Τα δισκία Compichol περιέχουν λακτόζη. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης (τύπου Lapp) ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείξεις

Κυκλοσπορίνη: Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με ροσουβαστατίνη και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μια μελέτη οχτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού με κάθαρση κρεατινίνης >50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, η εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης AUC της συνολικής εξετιμίμπης κατά 3,4 φορές (εύρος 2,3 έως 7,9 φορές) συγκριτικά με έναν υγιή πληθυσμό ελέγχου, από μια άλλη μελέτη (n=17), ο οποίος έλαβε μόνο εξετιμίμπη. Σε μια άλλη μελέτη, ένας ασθενής μετά από μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ο οποίος λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες φαρμακευτικές αγωγές, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12 φορές στη συνολική εξετιμίμπη συγκρινόμενος με τους ασθενείς ελέγχου που λάμβαναν ταυτόχρονα μόνο εξετιμίμπη. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, η ημερήσια χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης την Ημέρα 7 είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση κατά 15% της τιμής AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο εφάπαξ δόσης 100 mg κυκλοσπορίνης. Δεν έχει πραγματοποιηθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορηγούμενης εξετιμίμπης κατά την έκθεση σε κυκλοσπορίνη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Αναστολείς πρωτεάσης: Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός των αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέα πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. Πίνακα στην παράγραφο 4.5). Για παράδειγμα, σε μια φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με τριπλάσια και επταπλάσια περίπου αύξηση της AUC και της C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων της πρωτεάσης μπορεί να εξεταστεί μετά από προσεκτική εκτίμηση προσαρμογών της δόσης της ροσουβαστατίνης με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, και 4.5 Πίνακας). Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο με τα επιμέρους συστατικά, ενώ η μετάβαση στον συνδυασμό σταθερής δόσης κατάλληλης περιεκτικότητας είναι δυνατή μετά από την προσαρμογή των κατάλληλων δόσεων.

Αναστολείς πρωτεϊνών-μεταφορέων: Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και μεταφορέα εκροής BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακας).

Γεμφιβροζίλη και άλλα υπολιπιδαιμικά προϊόντα: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζίλης οδήγησε σε διπλασιασμό των C_{max} και AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές

αλληλεπιδράσεις με τη φαινοφιμπράτη, ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση.

Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιμπράτη, άλλες φιβράτες και υπολιπιδαιμικές δόσεις (> ή ίσες με 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, πιθανώς διότι μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιμπράτη και εξετιμίμπη, οι γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον πιθανό κίνδυνο χολολιθίασης και νόσου της χοληδόχου κύστεως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε ασθενή που λαμβάνει εξετιμίμπη και φαινοφιμπράτη, ενδείκνυται η διενέργεια παρακλινικών εξετάσεων της χοληδόχου κύστεως και η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιμπράτης και γεμφιβροζίλης προκάλεσε μέτρια αύξηση στις συνολικές συγκεντρώσεις της εξετιμίμπης (κατά 1,5 και 1,7 φορές αντίστοιχα). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί. Οι φιβράτες ενδέχεται να αυξήσουν την απέκκριση χοληστερόλης μέσα στη χοληδόχο κύστη προκαλώντας χολολιθίαση. Σε μελέτες σε ζώα, η εξετιμίμπη μερικές φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χοληδόχο κύστη, αλλά όχι σε όλα τα είδη (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος λιθογένεσης από τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης ενδέχεται να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικής αγωγής φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε βασίζεται στην φαρμακοκινητική ή στην φαρμακοδυναμική ή και στις δυο) είναι άγνωστος. Υπάρχουν αναφορές ραβδομύλωσης (περιλαμβανομένων και θανάτων) σε ασθενείς που έχουν λάβει αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η αγωγή με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης του φουσιδικού οξέος. **Βλ. επίσης παράγραφο 4.4**

Λοιπές αλληλεπιδράσεις

Αντιόξινα: Η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με αντιόξινο εναιώρημα που περιέχει υδροξείδιο του αργιλίου και του μαγνησίου μείωσε τις συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα περίπου κατά 50%. Η επίδραση αυτή μετριάστηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη ροσουβαστατίνη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιοξίνων μείωσε τον ρυθμό απορρόφησης της εξετιμίμπης, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης. Αυτός ο μειωμένος ρυθμός απορρόφησης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικός.

Ερυθρομυκίνη: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ερυθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC₀₋₁ της ροσουβαστατίνης κατά 20% και τη μείωση της C_{max} κατά 30%. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να προκληθεί από αύξηση της εντερικής κινητικότητας από την ερυθρομυκίνη.

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450: Αποτελέσματα από in vitro και in vivo μελέτες καταδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη είναι πωχό υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις από τον μεταβολισμό που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και τη φλουκοναζόλη (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή την κετοκοναζόλη (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

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

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K: Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας ή η τιτλοποίηση της δοσολογίας της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του INR (Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο). Η διακοπή ή η καθοδική τιτλοποίηση της ροσουβαστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του INR. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι επιθυμητή η κατάλληλη παρακολούθηση του INR.

Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στον χρόνο προθρομβίνης σε μια μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένο Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) σε ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη επιπρόσθετα σε βαρφαρίνη ή φλουινδιόνη. Εάν η ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη προστεθεί σε θεραπεία με βαρφαρίνη, με άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή με φλουινδιόνη, η INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ): Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και από του στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού οδήγησε σε αύξηση της AUC της αιθνυλοιστραδιόλης και νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα όταν επιλέγεται η δοσολογία των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και ως εκ τούτου δεν μπορεί να αποκλειστεί παρόμοια επίδραση. Ωστόσο, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες στο πλαίσιο κλινικών μελετών και ήταν καλά ανεκτός. Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθνυλοιστραδιόλης και λεβονοργεστρέλης).

Χολεστυραμίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μείωσε τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) περίπου 55%. Η σταδιακά αυξανόμενη μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL-C), λόγω της προσθήκης της εξετιμίμπης σε θεραπεία με χολεστυραμίνη, ενδέχεται να περιοριστεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Εξετιμίμπη: Η ταυτόχρονη χρήση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εξετιμίμπης οδήγησε μια 1.2-πλάσια αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα (Πίνακας 1). Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης, όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και την εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβάντων ενδέχεται να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση εξετιμίμπης και ροσουβαστατίνης. Συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Με βάση δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ροσουβαστατίνης και διγοξίνης. Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης, κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Η σιμετιδίνη συγχωρηγούμενη με εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης.

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογές της δόσης ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης τον παρακάτω Πίνακα):

Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στη ροσουβαστατίνη, απαιτείται η προσαρμογή των δόσεων. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται με μια άπαξ ημερησίως δόση 5 mg ροσουβαστατίνης, εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2 φορές ή υψηλότερο. Η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη δεν θα ήταν πιθανόν να υπερβαίνει εκείνη της ημερήσιας δόσης 40 mg ροσουβαστατίνης, χορηγούμενης χωρίς τη λήψη αλληλεπιδρώντων φαρμακευτικών προϊόντων, για παράδειγμα μια δόση 20 mg ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη (1,9-πλάσια αύξηση) και μια δόση 10 mg ροσουβαστατίνης με συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (3,1 φορές αύξηση)

Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στη Ροσουβαστατίνη (AUC: κατά φθίνουσα σειρά σπουδαιότητας) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές.

Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Αλλαγή στην AUC της ροσουβαστατίνης*
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημέρες	7,1 φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1 φορές ↑
Σιμεπρεβίρη 150 mg OD, 7 ημέρες	10 mg εφάπαξ δόση	2,8 φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Κλοπιδογρέλη δόση εφόδου 300 mg, ακολουθούμενη από 75 mg σε 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2 φορές ↑
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg,εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,6 φορές ↑
Δαρουναβίρη 600 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5 φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑
Δρονεδαρόνη 400 mg BID	Μη διαθέσιμο	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑**
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔
Αλεγλιταζάρη 0,3 mg, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Σιλυμαρίνη 140 mg TID, 5 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔
Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 ημέρες	10 mg, 7 ημέρες	↔
Ριφαμπίνη 450 mg OD, 7 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	↔
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες	80 mg,εφάπαξ δόση	↔
Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg,εφάπαξ δόση	↔
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg,εφάπαξ δόση	20% ↓
Βαϊκαλίνη 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	47% ↓
Εξετιμίμπη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg, OD, 14 ημέρες	1,2 φορές ↑**
Ρεγοραφενίμπη 160mg, OD, 14 ημέρες	5mg, εφάπαξ δόση	3,8- φορές ↑
<u>Βελπατασβίρη 100mg OD</u>	<u>10mg, εφάπαξ δόση</u>	<u>2,7- φορές ↑</u>
<u>Ομιπτασβίρη 25mg / παριταπρεβίρη 150mg /ΡΙτοναβίρη 100mg OD/ντασαμπουβίρη 400mg BID, 14 ημέρες</u>	<u>5mg, εφάπαξ δόση</u>	<u>2,6- φορές ↑</u>
<u>Γραζοπρεβίρη 200mg/ ελμπασβίρη 50mg OD, 11 ημέρες</u>	<u>10mg, εφάπαξ δόση</u>	<u>2,3- φορές ↑</u>
<u>Γκλεκαπρεβίρη 400mg / πιμπρεντασβίρη 120mg OD, 7 ημέρες</u>	<u>5mg OD, 7 ημερών</u>	<u>2,2- φορές ↑</u>

*Τα δεδομένα που αναφέρονται ως μεταβολή κατά x φορές αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη. Τα δεδομένα που αναφέρονται ως % αντιπροσωπεύουν την % διαφορά σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη. Η αύξηση επισημαίνεται ως “↑” καμία μεταβολή ως “↔” μείωση ως “↓”

******Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες αλληλεπίδρασης σε διαφορετικές δοσολογίες ροσουβαστατίνης, ο πίνακας παρουσιάζει την πιο σημαντική αναλογία
OD = άπαξ ημερησίως, BID = δύο φορές ημερησίως, TID = τρεις φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως

Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο με τα επιμέρους συστατικά, ενώ η μετάβαση στον συνδυασμό σταθερής δόσης κατάλληλης περιεκτικότητας είναι δυνατή μετά από την προσαρμογή των κατάλληλων δόσεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Compichol αντενδείκνυται στην κύηση και τον θηλασμό.

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Κύηση

Ροσουβαστατίνη:

Δεδομένου ότι η χοληστερόλη και άλλα προϊόντα βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο ενδεχόμενος κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης υπερτερεί του οφέλους της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της χρήσης ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Εξετιμίμπη:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα σχετικά με τη χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπείας δεν κατέδειξαν στοιχεία άμεσων ή έμμεσων επιβλαβών επιδράσεων στην κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Ροσουβαστατίνη:

Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξετιμίμπη:

Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Τα δισκία Compichol δεν έχουν καμία ή έχουν ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων της ροσουβαστατίνης ή/και της εξετιμίμπης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρούνται με τη ροσουβαστατίνη είναι σε γενικές γραμμές ήπιες και παροδικές. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη αποσύρθηκαν εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 10 mg εξετιμίμπης ημερησίως ως μονοθεραπεία σε 2396 ασθενείς, ή σε συνδυασμό με στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή σε συνδυασμό με φαινοφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Ομοίως, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ της εξετιμίμπης και του εικονικού φαρμάκου.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, 1200 ασθενείς έλαβαν σε κλινικές μελέτες τον συνδυασμό ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης. Βάσει αναφορών στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη συνδυαστική θεραπεία ροσουβαστατίνης- εξετιμίμπης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς είναι η αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, τα γαστρεντερικά προβλήματα και ο μυϊκός πόνος. Πρόκειται για γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των δραστικών ουσιών. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και την εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ταξινομούνται ως εξής σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Μη συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία ²		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ²		
Διαταραχές του ενδοκρινικού	σακχαρώδης διαβήτης ^{1,2}				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		μειωμένη όρεξη ³			
Ψυχιατρικές διαταραχές					Κατάθλιψη ^{2,5}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^{2,4} , ζάλη ²	Παραισθησία ⁴		Πολυνευροπάθεια ² , απώλεια μνήμης ²	Περιφερική νευροπάθεια ² , διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβάνονται αιπνία και εφιάλτες) ²
Αγγειακές διαταραχές		έξαψη ³ , υπέρταση ³			

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		βήχας ³			δύσπνοια ^{2,5}
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσκοιλιότητα ² , ναυτία ² , κοιλιακό άλγος ^{2,3} , διάρροια ³ , μετεωρισμός ³ ,	Δυσπεψία ³ , γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ³ , ναυτία ³ , ξηροστομία ⁴ , γαστρίτιδα ⁴	Παγκρεατίτιδα ²		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες ²	Ήκτερος ² , ηπατίτιδα ²	χολολιθίαση ⁵ , χολοκυστίτιδα ⁵
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός ^{2,4} , εξάνθημα ^{2,4} , κνίδωση ^{2,4}			Σύνδρομο Stevens-Johnson ² πολύμορφο ερύθημα ⁵
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία ^{2,4}	Αρθραλγία ³ , μυικοί σπασμοί ³ , αυχεναλγία ³ οσφυαλγία ⁴ , μυική αδυναμία ⁴ , πόνος στα άκρα ⁴	Μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας) ² , ραβδομύολυση ² Σύνδρομο ομοιάζον με ερυθρηματώδη λύκο Ρήξη μυός		Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια ² , Διαταραχές στον τένοντα μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης ² ,
Διαταραχές των νεφρών και των				Αιματουρία ²	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και				Γυναικομαστία ²	
Γενικές διαταραχές και παθήσεις του σημείου χορήγησης	Εξασθένηση ² , κόπωση ³	θωρακικό άλγος ³ , άλγος ³ , εξασθένηση ⁴ , περιφερικό οίδημα ⁴			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη ALT ή/και AST ⁴	αυξημένη CPK στο αίμα ³ , αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση ³ , μη φυσιολογικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας ³			

¹ Η συχνότητα εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας στο αίμα > 5,6 mmol/L, BMI>30kg², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης) – για τη ροσουβαστατίνη.

² Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ροσουβαστατίνη, με βάση τα δεδομένα από κλινικές μελέτες και εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

³ Μονοθεραπεία με εξετιμίμπη. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη (N=2396) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με το εικονικό φάρμακο (N=1159)

⁴ Εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με στατίνη. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με μία στατίνη (N=11308) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με μία στατίνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία (N=9361).

- ⁵ Πρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της εξετιμίμπης, από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Επειδή αυτές οι ανεπιθύμητες επιδράσεις έχουν προσδιοριστεί από αυθόρμητες αναφορές, η πραγματική συχνότητά τους δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να εκτιμηθεί.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Ασυνήθεις περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδίως κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών τείνει να είναι δοσοεξαρτώμενη

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία ανιχνευόμενη με ταινία εμβάπτισης (dipstick) ούρων, κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Μεταβολές όσον αφορά στην παρουσία λευκώματος στα ούρα από πλήρη απουσία (αρνητικό) ή ίχνη λευκώματος σε ++ ή περισσότερο παρατηρήθηκε στο <1% των ασθενών κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 mg και 20 mg, και περίπου στο 3% των ασθενών που έλαβαν 40 mg. Μια μικρή αύξηση στη μεταβολή από αρνητικό ή ίχνος λευκώματος σε + παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, παρατηρείται αυτόματη μείωση ή εξάλειψη της πρωτεϊνουρίας κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Από την ανασκόπηση δεδομένων κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν προκύπτει μέχρι σήμερα αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην πρωτεϊνουρία και την οξεία ή εξελισσόμενη νεφρική νόσο. Αιματοουρία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη και τα δεδομένα κλινικών μελετών δείχνουν ότι η εμφάνιση είναι χαμηλή.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας) και, σπάνια, ραβδομύολυση με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg.

Δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα κρεατινικής κινάσης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης είναι αυξημένα (>5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις στο ήπαρ: Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, δοσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική.

Η συχνότητα αναφοράς της ραβδομύολυσης, των σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων και των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg ροσουβαστατίνης.

Εργαστηριακές τιμές:

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT ή/και AST ≥ 3 X ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης (0,5%) και του εικονικού φαρμάκου (0,3%). Σε δοκιμές συγχορήγησης η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1,3% στους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη συγχορηγούμενη με στατίνη και 0,4% στους ασθενείς που έλαβαν στατίνη ως μονοθεραπεία. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δεν σχετίζονταν με χολόσταση και επανήλθαν στις αρχικές τιμές μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με συνεχιζόμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε CPK >10 X ULN σε 4 στους 1.674 (0,2%) ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία έναντι 1 στους 786 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 1 στους 917 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό εξετιμίμπης και στατίνης έναντι 4 στους 929 (0,4%) ασθενείς που έλαβαν στατίνη ως μονοθεραπεία. Δεν παρουσιάστηκε επιπλέον μυοπάθεια ή ραβδομύολυση

που να σχετίζεται με την εξετιμίμψη συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (εικονικό φάρμακο ή στατίνη ως μονοθεραπεία) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ροσουβαστατίνης/εξετιμίμψης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Ροσουβαστατίνη:

Αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη φυσική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν συχνότερα σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με ενήλικες. Κατά τα άλλα, το προφίλ ασφάλειας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Εξετιμίμψη:

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

Σε μια μελέτη που περιλάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=138), οι αυξήσεις στις τιμές ALT ή/και AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά) παρατηρήθηκαν στο 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμψη συγκριτικά με το 0% των ασθενών της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξαν αυξήσεις στην τιμή της CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά μυοπάθειας.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη που περιλάμβανε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=248), οι αυξήσεις στις τιμές ALT ή/και AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά) παρατηρήθηκαν στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμψη/σιμβαστατίνη συγκριτικά με το 2% (2 ασθενείς) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Αυτά τα ποσοστά ήταν 2% (2 ασθενείς) και 0%, αντίστοιχα, για τις αυξήσεις στην τιμή της CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά μυοπάθειας.

Αυτές οι μελέτες δεν ήταν κατάλληλες για τη σύγκριση των σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

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 του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: + 30 213 2040380/337, φαξ: + 30 210 6549585, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα βιβλιογραφίας σχετικά με την υπερδοσολογία ροσουβαστατίνης.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ροσουβαστατίνη.

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμψης 50 mg/ημέρα σε 15 υγιή άτομα για έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία για έως 56 ημέρες ήταν γενικά καλά ανεκτή. Όσον αφορά μελέτες στα ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από χορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης εξετιμίμψης 5.000 mg/kg σε αρουραίους και ποντικούς και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί λίγα περιστατικά υπερδοσολογίας με την εξετιμίμψη, τα περισσότερα από τα οποία δεν έχουν σχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK). Η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: τροποποιητικός παράγοντας των λιπιδίων, Αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου A (HMG CoA) σε συνδυασμό με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες Κωδικός ATC: C10BA06

Τα δισκία ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης αποτελούν ένα υπολιπιδαιμικό προϊόν που αναστέλλει επιλεκτικά τόσο την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών όσο και την ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης.

Μηχανισμός δράσης

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, το ρυθμοκαθοριστικό ένζυμο που μετατρέπει το 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ- συνένζυμο A σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης. Η κύρια θέση δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο-στόχος για τη μείωση της χοληστερόλης.

Η ροσουβαστατίνη αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, ενισχύοντας την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL και αναστέλλει τη σύνθεση της VLDL στο ήπαρ, μειώνοντας έτσι το συνολικό αριθμό των VLDL και LDL σωματιδίων.

Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη ανήκει σε μια νέα κατηγορία υπολιπιδαιμικών σκευασμάτων, τα οποία αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των σχετικών φυτοστερολών. Η εξετιμίμπη είναι δραστική κατά την από του στόματος χορήγηση και ο μηχανισμός δράσης της διαφέρει από άλλες κατηγορίες σκευασμάτων που ελαττώνουν τη χοληστερόλη [π.χ. στατίνες, συμπλοκοποιητές χολικών οξέων (ρητίνες), παράγωγα ινικού οξέος και φυτοστανόλες]. Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμπης είναι ο μεταφορέας στερολών Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη μειώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Μειώνει επίσης την απολιποπρωτεΐνη B (ApoB), την μη HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και

αυξάνει την ApoA-I (βλ. Πίνακα 1). Η ροσουβαστατίνη μειώνει επίσης την αναλογία LDL-C/HDL-C, ολική χοληστερόλη / HDL-χοληστερόλη, μη HDL-C/ HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Πίνακας 1: Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa και IIb)

(προσαρμοσμένη μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη)

Δόση	N	LDL-C	Ολική-C	HDL-C	TG	Μη HDL-	ApoB	ApoA-I
Εικονικό	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Η θεραπευτική επίδραση επιτυγχάνεται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέχρι τις 4 εβδομάδες και στη συνέχεια διατηρείται.

Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη εντοπίζεται στις ψυκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε ελάττωση της προσαγόμενης εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μαζί αυτοί οι διακριτοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματικά μείωση της χοληστερόλης. Σε μια κλινική μελέτη 2 εβδομάδων σε 18 ασθενείς με

υπερχοληστερολαιμία, η εξετιμίμπη ανέστειλε την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης κατά 54% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Διεξήχθη μια σειρά προκλινικών μελετών, για τον καθορισμό της επιλεκτικότητας της εξετιμίμπης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της [¹⁴C]-χοληστερόλης χωρίς επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών οξέων, της προγεστερόνης, της αιθινυλοιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και D.

Συγχορήγηση ροσουβαστατίνης-εξετιμίμπης

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ποικίλουν ανάλογα με το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης και αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο της HDL χοληστερόλης.

Η χορήγηση συνδυασμού στατίνης/εξετιμίμπης είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιστορικό συμβάντων ACS.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή παράλληλων ομάδων, κλινική μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης (10 mg) προστιθέμενης σε σταθερή θεραπεία ροσουβαστατίνης έναντι ανοδικής τιτλοποίησης ροσουβαστατίνης από 5 σε 10 mg ή από 10 σε 20 mg (n=440). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η εξετιμίμπη, όταν προστίθεται σε σταθερή δόση ροσουβαστατίνης 5 mg ή 10 mg, μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 21%. Αντιθέτως, ο διπλασιασμός της δόσης ροσουβαστατίνης σε 10 mg ή 20 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 5.7% (διαφορά μεταξύ των ομάδων 15,2%, p <0,001). Ξεχωριστά, η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 5 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο σε σχέση με τη ροσουβαστατίνη 10 mg (διαφορά 12,3%, p<0,001), και η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από τη ροσουβαστατίνη 20 mg (διαφορά 17,5%, p<0,001).

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων σχεδιάστηκε για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ροσουβαστατίνης 40 mg ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη 10 mg σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (n=469). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη έναντι της μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη έτυχαν το στόχο της ATP III LDL χοληστερόλης (<100 mg/dl, 94,0% έναντι 79,1%, p <0,001). Η ροσουβαστατίνη 40 mg ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ αθηρογενετικής προέλευσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Σε μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, μελέτη 12 εβδομάδων διερευνήθηκε το επίπεδο μείωσης της LDL σε κάθε σκέλος θεραπείας (ροσουβαστατίνη 10 mg συν εξετιμίμπη 10 mg, ροσουβαστατίνη 20 mg/εξετιμίμπη 10 mg, συμβαστατίνη 40/εξετιμίμπη 10 mg, συμβαστατίνη 80/εξετιμίμπη 10 mg). Η μείωση από την έναρξη της μελέτης με τους συνδυασμούς χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης ήταν 59,7%, σημαντικά ανώτερη έναντι των συνδυασμών χαμηλής δόσης συμβαστατίνης, 55,2% (p<0,05). Η θεραπεία με τον συνδυασμό υψηλής δόσης ροσουβαστατίνης μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 63,5% έναντι μείωσης 57,4% με τον συνδυασμό υψηλής δόσης συμβαστατίνης (p<0,001).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς ροσουβαστατίνη και το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς εξετιμίμπη, σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Θεραπεία με ροσουβαστατίνη και εξετιμίμπη

Η ταυτόχρονη χρήση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εξετιμίμπης οδήγησε μια 1.2-πλάσια αύξηση στην AUC της ροσουβαστατίνης σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και την εξετιμίμπη.

Ροσουβαστατίνη

Απορρόφηση: Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 20%.

Κατανομή: Η ροσουβαστατίνη συγκεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ που είναι η κύρια θέση σύνθεσης της χοληστερόλης και κάθαρσης της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της ροσουβαστατίνης είναι περίπου 134 L. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός: Η ροσουβαστατίνη υφίσταται περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). In vitro μελέτες μεταβολισμού με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι πτωχό υπόστρωμα για το μεταβολισμό που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κύριο ισόενζυμο που εμπλέκεται, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 συμμετέχουν σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι το N-desmethyl και η λακτόνη. Το N-desmethyl είναι περίπου 50% λιγότερο δραστικός μεταβολίτης από τη ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά αδρανής. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για το 90% και άνω της ανασταλτικής δράσης της κυκλοφορούσας HMG CoA αναγωγάσης.

Απομάκρυνση: Περίπου το 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από απορροφημένη και μη απορροφημένη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα.

Περίπου το 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης στο πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η γεωμετρική μέση κάθαρση είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η ηπατική πρόσληψη της ροσουβαστατίνης περιλαμβάνει τον μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απομάκρυνση της ροσουβαστατίνης.

Γραμμικότητα: Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη αυξάνεται αναλογικά με τη δόση. Δεν παρατηρούνται μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά τη χορήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με εκείνη ενηλίκων εθελοντών (βλ. “Παιδιατρικός πληθυσμός” παρακάτω).

Φυλή: Φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν περίπου 2πλάσια αύξηση στη διάμεση AUC και C_{max} σε Ασιάτες ασθενείς (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιππινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) συγκριτικά με Καυκάσιους. Οι Ασιάτες-Ινδοί δείχνουν περίπου 1,3πλάσια αύξηση στη μέση AUC και C_{max} . Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν αποκάλυψε κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα σε ομάδες Καυκασίων και Μαύρων.

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε ασθενείς με διάφορου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα ή του μεταβολίτη N-desmethyl. Ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) είχαν τριπλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και 9πλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων του μεταβολίτη N-desmethyl σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ήταν περίπου 50% υψηλότερες συγκριτικά με υγιείς εθελοντές.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε ασθενείς με διάφορου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh 7 και μικρότερη.

Ωστόσο, δύο ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh 8 και 9 παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια συγκριτικά με ασθενείς με χαμηλότερη βαθμολογία Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh άνω του 9.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Διάθεση της HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένων της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες-μεταφορείς OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) ή/και ABCG2 (BCRP) υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση ροσουβαστατίνης (AUC) σε σύγκριση με τους γενότυπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Η συγκεκριμένος προσδιορισμός γενοτύπων δεν έχει καθιερωθεί στην κλινική πρακτική, ωστόσο για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν αυτά τα είδη των πολυμορφισμών, συνιστάται μείωση της ημερήσιας δόσης ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη υπό τη μορφή δισκίων) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10 έως 17 ή 6-17 ετών (συνολικά 214 ασθενείς) κατέδειξαν ότι η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να είναι εφάμιλλη ή χαμηλότερη από εκείνη σε ενήλικες ασθενείς. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη ως προς τη δόση και το χρόνο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 2 ετών.

Εξετιμίμπη

Απορρόφηση: Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται εκτενώς σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης και 4 έως 12 ώρες για την εξετιμίμπη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης δεν μπορεί να προσδιορισθεί, επειδή το συστατικό είναι ουσιαστικά αδιάλυτο σε υδατικά διαλύματα, τα οποία είναι κατάλληλα για ένεση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά) δεν έχει επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμπης. Η εξετιμίμπη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή: Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος κατά 99,7% και κατά 88 έως 92%, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός: Η εξετιμίμπη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύνδεσης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (μια αντίδραση φάσης I), σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, αποτελώντας περίπου 10 έως 20% και 80 έως 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντίστοιχα. Τόσο η εξετιμίμπη όσο και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης αποβάλλονται αργά από το πλάσμα με στοιχεία σημαντικής εντεροηπατικής ανακύκλωσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμπης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμπης είναι περίπου 22 ώρες.

Απομάκρυνση: Μετά τη χορήγηση από του στόματος ¹⁴C εξετιμίμπης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμπη ανήλθε περίπου στο 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78% και 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντίστοιχα, κατά την διάρκεια περιόδου συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμπης ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερες στα ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥65 ετών) συγκριτικά με τα νεαρά άτομα (ηλικίας 18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμες μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεαρών ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμπης ήταν ελαφρά υψηλότερες (περίπου 20%) στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

Νεφρική ανεπάρκεια: Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ($n=8$: μέση κάθαρση κρεατινίνης $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1.5 φορές συγκριτικά με τα υγιή άτομα ($n=9$). Αυτό το αποτέλεσμα δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτή τη μελέτη (ο οποίος είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και λάμβανε πολλαπλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) εμφάνισε κατά 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμπη.

Ηπατική ανεπάρκεια: Μετά από εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg, η μέση AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές στους ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5 ή 6) συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως), σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές την ημέρα 1 και την ημέρα 14 συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν συνιστάται η χορήγηση ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh >9) λόγω των άγνωστων επιδράσεων από την αυξημένη έκθεση στην εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμπης είναι παρόμοια μεταξύ των παιδιών ηλικίας ≥ 6 ετών και των ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 6 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και εφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με HoFH, HeFH ή σιτοστερολαιμία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες συγχωρήγησης της εξετιμίμπης με στατίνες, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά οι τυπικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τις στατίνες. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες από αυτές που είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της θεραπείας συγχωρήγησης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν σημειώθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε αρουραίους μόνον μετά από έκθεση σε δόσεις, οι οποίες ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (περίπου 20 φορές το επίπεδο AUC για τις στατίνες και 500 ως 2.000 φορές το επίπεδο AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

Σε μια σειρά *in vivo* και *in vitro* δοκιμασιών, η εξετιμίμπη, η οποία χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή συγχωρήθηκε με στατίνες, δεν παρουσίασε γονοτοξικό δυναμικό. Οι μακροχρόνιοι έλεγχοι ικανότητας καρκινογένεσης με εξετιμίμπη ήταν αρνητικοί.

Η συγχωρήγηση της εξετιμίμπης και των στατινών δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους. Σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συγκόλληση θωρακικών και κοκκυγικών σπονδύλων, μειωμένος αριθμός κοκκυγικών σπονδύλων).

Ροσουβαστατίνη: Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ειδικές δοκιμασίες για επιδράσεις στο γονίδιο hERG δεν έχουν αξιολογηθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης ήταν: σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ πιθανόν οφειλόμενες στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίου και σε μικρότερο βαθμό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπρόσθετα, τοξικότητα των όρχεων παρατηρήθηκε σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ήταν έκδηλη σε αρουραίους, με μειωμένο μέγεθος, βάρος και επιβίωση των νεογνών να παρατηρείται σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετά πάνω από τα επίπεδα θεραπευτικής έκθεσης.

Εξετιμίμπη: Μελέτες σε ζώα για 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 μια

μελέτη διάρκειας ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης ή άλλες επιδράσεις στο ήπαρ και τις χοληφόρους. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Ο κίνδυνος λιθογένεσης από τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων, δεν βρέθηκε τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια και δεν είχε επίδραση στην εμβρυϊκή ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπέρασε τον πλακούντιο φραγμό σε αρουραίους και κουνέλια σε κατάσταση κύησης, όταν χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με λοβαστατίνη είχε θανατηφόρο επίδραση στα έμβρυα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Μονοϋδρική λακτόζη,
- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
- Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη,
- Κροσποβιδόνη τύπου Α
- Ποβιδόνη Κ30
- Θεικό λαουρικό νάτριο και στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύονται από το φως. Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν όσον αφορά τη θερμοκρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες των 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 δισκίων σε κυψέλη (PA/AL/PVC // Al). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Win Medica A.E.

Οιδίποδος 1-3 και Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35

15238 Χαλάνδρι

Τηλ. : 210 7488821

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ