

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Liposomb 10 mg/10 mg σκληρά καψάκια
Liposomb 20 mg/10 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Liposomb 10 mg/10 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ψευδαργυρικής) και 10 mg εξετιμίμπης.

Liposomb 20 mg/10 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ψευδαργυρικής) και 10 mg εξετιμίμπης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια, σκληρά.

Liposomb 10 mg/10 mg σκληρά καψάκια: Μη σημειωμένο αυτοκλειόμενο τύπου Coni Snap, μεγέθους 0, καψάκιο σκληρής ζελατίνης με κάλυμμα κίτρινου χρώματος και σώμα κίτρινου χρώματος, πληρούμενο από δύο δισκία. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 21,7 mm (\pm 0,5 mm).

Liposomb 20 mg/10 mg σκληρά καψάκια: Μη σημειωμένο αυτοκλειόμενο τύπου Coni Snap, μεγέθους 0, καψάκιο σκληρής ζελατίνης με κάλυμμα καστανού χρώματος και σώμα κίτρινου χρώματος, πληρούμενο από δύο δισκία. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 21,7 mm (\pm 0,5 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Liposomb ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς που ελέγχονται επαρκώς με τις επιμέρους ουσίες χορηγούμενες ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως ο σταθερός συνδυασμός δόσεων, αλλά ως χωριστά προϊόντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Liposomb ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η υπερχοληστερολαιμία ελέγχεται επαρκώς με τα μονοσυστατικά τα οποία και χορηγούνται ως ξεχωριστά σκευάσματα στις ίδιες δόσεις όπως ο συνιστώμενος συνδυασμός.

Ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί κατάλληλη διαίτα για τη μείωση λιπιδίων και θα πρέπει να τη συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Liposomb.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι ένα καψάκιο της δεδομένης περιεκτικότητας, με ή χωρίς τροφή. Το Liposomb δεν είναι κατάλληλο για την έναρξη της αγωγής. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μόνον με τα επιμέρους συστατικά και η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσης στην κατάλληλη περιεκτικότητα είναι δυνατή μόνον μετά τον καθορισμό των κατάλληλων δόσεων.

Τα σκληρά καψάκια Liposomb 10 mg/10 mg και 20 mg/10 mg δεν είναι κατάλληλα για τη θεραπεία ασθενών που απαιτούν δόση ροσουβαστατίνης 40 mg.

Το Liposomb θα πρέπει να λαμβάνεται είτε ≥ 2 ώρες πριν είτε ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση ρυθμιστικού χολικού οξέος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Liposomb σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δόση έναρξης 5 mg ροσουβαστατίνης συστήνεται για τους ασθενείς ηλικίας >70 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για την έναρξη της αγωγής. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μόνον με τα επιμέρους συστατικά και η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσης στην κατάλληλη ισχύ είναι δυνατή μόνον μετά τον καθορισμό των κατάλληλων δόσεων.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Ο σταθερός συνδυασμός δόσης δεν είναι κατάλληλος για έναρξη της αγωγής. Για την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σκευάσματα ενός συστατικού.

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

Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία στην κλίμακα Child Pugh 5 έως 6). Η θεραπεία με Liposomb δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (βαθμολογία Child Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία Child Pugh >9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Liposomb αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική πάθηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Φυλή

Σε ασθενείς από τη Ασία έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg για ασθενείς με ασιατική καταγωγή. Ο σταθερός συνδυασμός δόσης δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία. Για την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σκευάσματα ενός συστατικού.

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών είναι γνωστό ότι μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση σε ροσουβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 5.2). Για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη καθημερινή δόση του Liposomb.

Δοσολογία σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Ο σταθερός συνδυασμός δόσης δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία. Για την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σκευάσματα ενός συστατικού.

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα διαφόρων μεταφορικών πρωτεϊνών (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος μυοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) είναι αυξημένος όταν το Liposomb χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω των αλληλεπιδράσεων με αυτές τις μεταφορικές πρωτεΐνες (π.χ. η κυκλοσπορίνη και ορισμένοι αναστολείς πρωτεάσης,

συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με την αταζαναβίρη, τη λοπιναβίρη ή/και την τιπραναβίρη. Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Όπου αυτό είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές φαρμακευτικές επιλογές και, εφόσον είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Liposomb. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Liposomb δεν μπορεί να αποφευχθεί, το όφελος και ο κίνδυνος της συγχορήγησης και οι τροποποιήσεις της δόσης της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

Το Liposomb θα πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως την ίδια ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο μαζί με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Το Liposomb αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες (ροσουβαστατίνη, εξετιμίμπη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο, που συμπεριλαμβάνει ανεξήγητες, εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού και κάθε αύξηση των τρανσαμινασών ορού που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN).
- στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και στις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με κυκλοσπορίνη.

(Βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και, σπανίως, ραβδομύολυση, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε όλες τις δόσεις και ιδίως σε δόσεις >20 mg.

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία για την εξετιμίμπη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύολυσης. Ωστόσο, η ραβδομύολυση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με τη μονοθεραπεία της εξετιμίμπης και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εξετιμίμπης σε άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύολυσης. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας βάσει μυϊκών συμπτωμάτων ή εάν επιβεβαιώνεται από το επίπεδο της κρεατινικής κινάσης, η εξετιμίμπη, κάθε στατίνη και κάθε ένας εκ των παραγόντων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύολυσης, τους οποίους ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα, θα πρέπει να διακοπούν αμέσως. Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία θα πρέπει να λάβουν οδηγία να αναφέρουν εγκαίρως κάθε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις στο ήπαρ

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη μαζί με στατίνη, έχουν παρατηρηθεί διαδοχικές αυξήσεις τρανσαμινασών (≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]). Συστήνεται να διενεργούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών στον ορό είναι μεγαλύτερο από 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό ή νεφρωσικό σύνδρομο, θα πρέπει να αντιμετωπισθεί η υποκείμενη νόσος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Liposomb.

Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεν συνιστάται το Liposomb (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται μέσω εξέτασης με dipstick και κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδίως 40 mg, όπου ήταν παροδική ή διαλείπουσα στις περισσότερες περιπτώσεις. Η πρωτεϊνουρία δεν έχει καταδειχθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8).

Μέτρηση κρεατινικής κινάσης

Η κρεατινική κινάση (CK) δεν θα πρέπει να μετράται έπειτα από εντατική άσκηση ή παρουσία πιθανής εναλλακτικής αιτίας αύξησης της CK, που θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN) θα πρέπει να διενεργηθεί εξέταση επιβεβαίωσης εντός 5-7 ημερών. Εάν η επαναληπτική εξέταση επιβεβαιώσει αρχική CK>5xULN, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

Φουσιδικό οξύ

Το Liposomb δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή να χορηγείται εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς όπου η χρήση συστηματικού φουσιδικού οξέος κρίνεται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύολυσης (ορισμένες από τις οποίες οδήγησαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε αυτοί να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να επαναληφθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, κατά τις οποίες απαιτείται παρατεταμένη συστηματική αγωγή με φουσιδικό οξύ (π.χ. για τη θεραπεία λοιμώξεων βαριάς μορφής), το ενδεχόμενο συγχορήγησης Liposomb και φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Πριν από τη θεραπεία

Το Liposomb, όπως και οι λοιποί αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για μυοπάθεια/ραβδομύολυση. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμό
- προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής ή φιμπράτη
- κατάχρηση οινόπνευματος
- ηλικία >70 ετών
- καταστάσεις όπου ενδέχεται να επέλθει αύξηση στα επίπεδα στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2).
- συγχορήγηση φιμπρατών.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετασθεί ο κίνδυνος της θεραπείας σε σχέση με το πιθανό όφελος και συστήνεται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (>5xULN) δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

Στη διάρκεια της θεραπείας

Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, αδυναμία ή κράμπες αμέσως, ιδίως εάν σχετίζονται με αδιαθεσία ή πυρετό. Τα επίπεδα της CK θα πρέπει να μετρώνται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα της CK

είναι σημαντικά αυξημένα (>5xULN) ή εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία (ακόμη και εάν τα επίπεδα της CK είναι ≤5xULN). Δεν δικαιολογείται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένη κρεατινική κινάση ορού, που επιμένουν παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε κλινικές μελέτες δεν υπήρχαν στοιχεία αυξημένης επίδρασης σε σκελετικούς μύες στον μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δόση ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αύξηση στην επίπτωση της μυοσίτιδας και της μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μαζί με παράγωγα του ινικού οξέος συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζιλής, κυκλοσπορίνης, νικοτινικού οξέος, αντιμυκητιασικά αζόλης, αναστολείς πρωτεάσης και μακρολιδικά αντιβιοτικά. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Συνεπώς, ο συνδυασμός του Liposomb και της γεμφιβροζιλής δεν συνιστάται. Το όφελος περαιτέρω μεταβολών στα επίπεδα των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Liposomb με τις φμπράτες ή τη νιασίνη θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων αυτών των συνδυασμών.

Το Liposomb δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε οποιονδήποτε ασθενή με οξεία, σοβαρή πάθηση που καταδεικνύει μυοπάθεια ή προδιαθέτει για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας δευτεροπαθούς σε ραβδομύλωση (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζονα χειρουργική επέμβαση, τραυματισμό, σοβαρές μεταβολικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές, διαταραχές ηλεκτρολυτών ή μη ελεγχόμενες κρίσεις).

Φυλή

Μελέτες φαρμακοκινητικής της ροσουβαστατίνης υποδεικνύουν αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς με ασιατική προέλευση σε σύγκριση με ασθενείς καυκάσιας προέλευσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αναστολείς πρωτεάσης

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος στη μείωση των λιπιδίων από τη χρήση του Liposomb σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης και η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και αύξηση της δόσης της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ορισμένης πρωτεάσης δεν συστήνεται εκτός και εάν προσαρμοσθεί η δόση του Liposomb (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με ορισμένες στατίνες, ιδίως με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα χαρακτηριστικά εμφάνισης μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία διάμεσης πνευμονοπάθειας σε κάποιον ασθενή, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη αίματος και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μελλοντικού διαβήτη, ενδέχεται να παραγάγουν επίπεδο υπεργλυκαιμίας στο οποίο ενδείκνυται η τυπική φροντίδα για διαβήτη. Ο κίνδυνος αυτός, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τις στατίνες και συνεπώς δεν θα πρέπει να αποτελεί λόγο διακοπής της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στη μελέτη JUPITER, η αναφερόμενη συνολική συχνότητα του σακχαρώδους 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.

Φιμπράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης σε συγχορήγηση με φιμπράτες δεν έχει τεκμηριωθεί.

Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει Liposomb και φενοφιμπράτη, ενδείκνυνται διερευνητικές εξετάσεις στη χολή και η θεραπεία αυτή θα πρέπει να διακοπεί (βλ. ενότητες 4.5 και 4.8).

Αντιπηκτικά

Εάν το Liposomb προστεθεί στη βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή στη φλουινδιόνη, το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκιο (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως (βλ. παράγραφο 4.5).

Κυκλοσπορίνη: Βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Liposomb σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί, συνεπώς η χρήση του δεν συστήνεται για αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Ηπατική νόσος και αλκοόλ

Το Liposomb θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείξεις

Κυκλοσπορίνη: Στη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με ροσουβαστατίνη και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες από τις τιμές που παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση του Liposomb με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών έπειτα από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία μονή δόση εξετιμίμπης 10-mg οδήγησε σε αύξηση 3,4 φορές (εύρος 2,3 έως 7,9 φορές) στη μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνον εξετιμίμπη, από άλλη μελέτη (n=17). Σε μία άλλη μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού, με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ο οποίος ελάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλά άλλα φάρμακα, παρουσίασε μεγαλύτερη κατά 12 φορές έκθεση στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους ταυτόχρονους μάρτυρες που ελάμβαναν μόνον εξετιμίμπη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιείς συμμετέχοντες, η καθημερινή χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες μαζί με μονή δόση 100 mg κυκλοσπορίνης την Ημέρα 7 είχε ως αποτέλεσμα μέση αύξηση κατά 15% στην AUC κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με τη μονή δόση 100-mg μόνον κυκλοσπορίνης. Δεν έχει διενεργηθεί ελεγχόμενη μελέτη για την επίδραση της συγχορηγούμενης εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Αναστολείς πρωτεάσης: Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέα πρωτεάσης ενδέχεται να αυξήσει σε μεγάλο βαθμό την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. Πίνακα στην παράγραφο 4.5). Επί παραδείγματι, σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ένα συνδυασμένο προϊόν δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης / 100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση περίπου κατά τρεις φορές και κατά επτά φορές στην AUC και C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντιστοίχως. Η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης μπορεί να εξετασθεί έπειτα από προσεκτική εξέταση των τροποποιήσεων της δόσης της ροσουβαστατίνης βάσει της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης στη ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και Πίνακα στην 4.5). Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να

γίνεται μόνον με τα μεμονωμένα συστατικά και η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσης στην κατάλληλη ισχύ είναι δυνατή μόνον μετά τον καθορισμό των κατάλληλων δόσεων.

Αναστολείς μεταφορικής πρωτεΐνης: Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα για ορισμένες μεταφορικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα απορρόφησης φαρμάκων BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Liposomb με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των μεταφορικών πρωτεϊνών ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. Παραγράφους 4.2, 4.4 και Πίνακα στην 4.5).

Γεμφιβροζίλη και άλλα προϊόντα μείωσης λιπιδίων: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζίλης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 2 φορές (βλ. παράγραφο 4.4). Βάσει δεδομένων από συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένεται σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη φενοφιμπράτη, ωστόσο ενδέχεται να υπάρξει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η γεμφιβροζίλη, η φενοφιμπράτη, λοιπές φιμπράτες και δόσεις μείωσης λιπιδίων (> ή ισοδύναμες με 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικού οξέος) αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγώσεως, πιθανόν διότι μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνες τους.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φενοφιμπράτη και εξετιμίμπη, οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό κίνδυνο χολολιθίας και πάθησης στη χολή (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθία σε ασθενή που λαμβάνει εξετιμίμπη και φενοφιμπράτη, ενδείκνυνται διερευνητικές εξετάσεις στη χολή και η θεραπεία αυτή θα πρέπει να διακοπεί (βλ. ενότητα 4.8). Η ταυτόχρονη χορήγηση φενοφιμπράτης ή γεμφιβροζίλης αυξάνει σε μέτριο βαθμό τις συγκεντρώσεις συνολικής εξετιμίμπης (περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές αντίστοιχα). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με άλλες φιμπράτες δεν έχει μελετηθεί. Οι φιμπράτες ενδέχεται να αυξήσουν την απέκκριση χοληστερόλης στη χολή, προκαλώντας χολολιθία. Σε μελέτες σε ζώα, η εξετιμίμπη ορισμένες φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή, αλλά όχι σε όλα τα είδη (βλ. παράγραφο 5.3). Χολολιθογενετικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης ενδέχεται να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση του συστημικού φουσιδικού οξέος με τις στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός ή φαρμακοκινητικός ή και τα δύο) παραμένει άγνωστος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύωσης (ορισμένες από τις οποίες οδήγησαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστημικό φουσιδικό οξύ είναι αναγκαία, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. **Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.**

Λοιπές αλληλεπιδράσεις

Αντιόξινο: Η ταυτόχρονη χορήγηση δόσης ροσουβαστατίνης με αντιόξινο εναιώρημα που περιέχει υδροξείδιο αλουμινίου ή μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά περίπου 50%. Αυτό το αποτέλεσμα μετριάστηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη ροσουβαστατίνη. Η κλινική σχετικότητα αυτής της αλληλεπίδρασης δεν έχει μελετηθεί.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιόξινου 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 της ροσουβαστατίνης και της ερυθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 20% στην AUC_{0-t} και κατά 30% στη C_{max} της ροσουβαστατίνης. Αυτή η αλληλεπίδραση ενδέχεται να προκαλείται από την αύξηση στην κινητικότητα του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη.

Ένζυμα κυτοχρώματος P450: Αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη αποτελεί κακό υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Συνεπώς, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που απορρέουν από τον διαμεσολαβούμενο από το κυτόχρωμα P450 μεταβολισμό. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (αναστολέα του CYP2C9 και του CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέα του CYP2A6 και CYP3A4).

Σε προκλινικές μελέτες, έχει καταδειχθεί ότι η εξετιμίμπη δεν επάγει τα φαρμακομεταβολικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450. 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 τη Ν-ακετυλοτρανσφεράση.

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ: Όπως και με τους υπόλοιπους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας ή η αύξηση της δόσης της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλου κουμαρινικό αντιπηκτικό) ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR). Η διακοπή ή η μείωση της δόσης της ροσουβαστατίνης ενδέχεται να προκαλέσει μείωση του INR. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι επιθυμητή η κατάλληλη παρακολούθηση του INR.

Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στον χρόνο προθρομβίνης σε μία μελέτη σε δώδεκα υγιείς ενήλικες άνδρες. Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την εμπορική κυκλοφορία για αυξημένο Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) σε ασθενείς στους οποίους έγινε προσθήκη της εξετιμίμπης στη βαρφαρίνη και τη φλουινδιόνη. Εάν το Liposomb προστεθεί στη βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή στη φλουινδιόνη, το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται καταλλήλως (βλ. παράγραφο 4.4).

Από του στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT): Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και από του στόματος αντισυλληπτικού είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και της νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή των δόσεων των από του στόματος αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και θεραπεία HRT και συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί μία παρόμοια επίδραση. Ωστόσο, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές δοκιμές και ήταν καλά ανεκτός.

Σε μελέτες κλινικής αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη).

Χολεστυραμίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μείωσε τη μέση περιοχή υπό την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) κατά περίπου 55%. Η σταδιακή μείωση της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) λόγω της προσθήκης εξετιμίμπης στη χολεστυραμίνη μπορεί να μειωθεί εξ αιτίας αυτής της αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Στατίνες: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εξετιμίμπης κατά τη συγχορήγησης της με ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη και ροσουβαστατίνη.

Λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα: Βάσει δεδομένων από συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ ροσουβαστατίνης και διγοξίνης.

Σε μελέτες κλινικής αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, δεξτρομεθορφάνης, διγοξίνης, γλιπιζιδης, τολβουταμίδης ή μιδαζολάμης, κατά τη συγχορήγηση. Η σιμετιδίνη, κατά τη συγχορήγησης της με εξετιμίμπη, δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης.

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσαρμογή της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης τον παρακάτω Πίνακα): Όταν είναι απαραίτητο να συγχορηγηθεί ροσουβαστατίνη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στη ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να γίνεται προσαρμογή δόσεων. Ξεκινήστε με δόση 5 mg ροσουβαστατίνης άπαξ ημερησίως εάν η αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης (AUC) είναι περίπου 2 φορές παραπάνω ή υψηλότερη. Η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμοσθεί έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση στη ροσουβαστατίνη να μην είναι πιθανόν να υπερβεί αυτήν της ημερήσιας δόσης 40 mg ροσουβαστατίνης που λαμβάνεται χωρίς αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα, επί παραδείγματι μία δόση 20 mg ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη (αύξηση κατά 1,9 φορές) και δόση 10 mg ροσουβαστατίνης σε συνδυασμό με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη (αύξηση κατά 3,1 φορές).

Πίνακας 1 Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC, κατά φθίνουσα σειρά μεγέθους) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές

Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC) της ροσουβαστατίνης*
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID σε 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημέρες	7,1 φορές ↑
Ρεγοραφενίμη 160 mg, άπαξ ημερησίως, 14 ημέρες	5 mg εφάπαξ δόση	3,8 φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, μονή δόση	3,1 φορές ↑
Σιμεπρεβίρη 150 mg OD, 7 ημέρες	10 mg, μονή δόση	2,8 φορές ↑
Βελλατασβίρη 100 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	2,7-φορές ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg/ παριταπρεβίρη 150 mg/ Ριτοναβίρη 100 mg OD/ ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	2,6-φορές ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ ελμπασβίρη 50mg OD, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2,3-φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/ πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημερών	2,2-φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 75 mg σε 24 ώρες	20 mg, μονή δόση	2 φορές ↑
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, μονή 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, μονή δόση	1,4 φορές ↑
Δρонеδαρόνη 400 mg BID	Δεν διατίθεται	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5	10 mg, μονή δόση	1,4 φορές ↑**

ημέρες		
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 ημέρες	10 mg, μονή δόση	↔
Αλεγλιταζάρη 0,3 mg, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Σιλυμαρίνη 140 mg TID, 5 ημέρες	10 mg, μονή δόση	↔
Φενοφιμπράτη 67 mg TID, 7 ημέρες	10 mg, 7 ημέρες	↔
Ριφαμπίνη 450 mg OD, 7 ημέρες	20 mg, μονή δόση	↔
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	↔
Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg, μονή δόση	↔
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	20% ↓
Βαϊκαλίνη 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, μονή δόση	47% ↓

*Τα δεδομένα που δίδονται ως μεταβολή x φορές αντιπροσωπεύουν μία απλή αναλογία μεταξύ της συγχρόνησης και της ροσουβαστατίνης χωριστά. Τα δεδομένα που δίδονται ως μεταβολή % αντιπροσωπεύουν την ποσοστιαία διαφορά σχετικά με τη ροσουβαστατίνη χωριστά.

Η αύξηση υποδεικνύεται από το «↑», η μη μεταβολή ως «↔», η μείωση ως «↓»

**Διάφορες μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διενεργηθεί σε διαφορετικές δόσεις ροσουβαστατίνης, στον πίνακα εμφανίζεται η σημαντικότερη αναλογία

OD = άπαξ ημερησίως, BID = δις ημερησίως, TID = τρις ημερησίως, QID = τετράκις ημερησίως

Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για αρχική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μόνον με τα μεμονωμένα συστατικά και η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσης στην κατάλληλη ισχύ είναι δυνατή μόνον μετά τον καθορισμό των κατάλληλων δόσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Liposomb αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Εγκυμοσύνη

Ροσουβαστατίνη:

Καθώς η χοληστερόλη και λοιπά προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο δυνητικός κίνδυνος της αναστολής της HMG-CoA αναγωγάσης αντισταθμίζει το πλεονέκτημα της θεραπείας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν μία ασθενής καταστεί έγκυος στη διάρκεια της χρήσης του Liposomb, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Εξετιμίμηση:

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση εξετιμίμησης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα για τη χρήση της εξετιμίμησης ως μονοθεραπεία δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση επίδραση στην κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Ροσουβαστατίνη:

Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα στους επίμυες. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της ροσουβαστατίνης στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξετιμίμηση:

Μελέτες σε επίμυες υποδεικνύουν ότι η εξετιμίμηση απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η εξετιμίμηση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμησης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η εξετιμίμηση δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων επίμυων (βλ. ενότητα 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Liposomb δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τον καθορισμό της επίδρασης της ροσουβαστατίνης ή/και της εξετιμίμησης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων και τον χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να επέλθει ζάλη στη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με ροσουβαστατίνη είναι συνήθως ήπιες και παροδικές. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, λιγότερο από το 4% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ροσουβαστατίνη αποσύρθηκαν λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδες, χορηγήθηκε εξετιμίμηση 10 mg ημερησίως μόνη της σε 2396 ασθενείς ή μαζί με στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή μαζί με φενοφιμπράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική επίπτωση των παρενεργειών ήταν παρόμοια στην εξετιμίμηση και στο εικονικό φάρμακο. Παρομοίως, το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων εμπειριών ήταν συγκρίσιμο στην εξετιμίμηση και στο εικονικό φάρμακο.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα 1200 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό ροσουβαστατίνης και εξετιμίμησης σε κλινικές μελέτες. Όπως αναφέρεται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι συχνότερες κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με συνδυασμό ροσουβαστατίνης-εξετιμίμησης σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία είναι οι αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, τα γαστρεντερικά προβλήματα και ο μυϊκός πόνος. Αυτές είναι γνωστές ως ανεπιθύμητες ενέργειες των δραστικών ουσιών. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της εξετιμίμησης (βλ. παράγραφο 5).

Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατατάσσονται ως ακολούθως: 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).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			θρομβοκυτταροπενία ²		θρομβοκυτταροπενία ⁵

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοιδήματος ²		υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης, αναφυλαξίας και αγγειοιδήματος) ⁵
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	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	παραίσθησία ⁴		πολυνευροπάθεια ² , απώλεια μνήμης ²	περιφερική νευροπάθεια ² διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβάνεται αιπνία και εφιάλτες) ² ζάλη ⁵ , παραισθησία ⁵
Αγγειακές διαταραχές		εξάψεις ³ , υπέρταση ³			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		βήχας ³			βήχας ² , δύσπνοια ^{2,5}
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσκοιλιότητα ² , ναυτία ² , κοιλιακό άλγος ^{2,3} διάρροια ³ , μετεωρισμός ³	δυσπεψία ³ , νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ³ , ναυτία ³ ξηροστομία ⁴ , γαστρίτιδα ⁴	παγκρεατίτιδα ²		διάρροια ² παγκρεατίτιδα ⁵ , δυσκοιλιότητα ⁵
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες ²	ίκτερος ² , ηπατίτιδα ²	ηπατίτιδα ⁵ , 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	μυαλγία ^{2,4}	αρθραλγία ³ , μυϊκοί σπασμοί ³ ,	μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης)	αρθραλγία ²	ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική

συστήματος και του συνδετικού ιστού		πόνος στον αυχένα ³ , οσφυαλγία ⁴ , μυϊκή αδυναμία ⁴ , πόνος στα άκρα ⁴	μυοσίτιδας) ² , ραβδομύλωση ²		μυοπάθεια ² , διαταραχές στους τένοντες, ενίοτε επιπλεκόμενες με ρήξη ² , αρθραλγία ⁵ , μυαλγία ⁵ , μυοπάθεια/ραβδομύλωση ⁵ (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				αιματουρία ²	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				γυναικομαστία ²	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	ασθενεία ² κόπωση ³	πόνος στο στήθος ³ , πόνος ³ , ασθενεία ⁴ , περιφερικό οίδημα ⁴			οίδημα ² ασθενεία ⁵
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT ή/και AST ⁴	αυξημένη ALT ή/και AST ³ , αυξημένη CPK αίματος ³ , αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση ³ , παθολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας ³			

¹ Η συχνότητα θα εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας αίματος $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης) – για τη ροσουβαστατίνη.

² Προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων για τη ροσουβαστατίνη βάσει δεδομένων από κλινικές μελέτες και εκτεταμένη εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία.

³ Εξετιμώμενη σε μονοθεραπεία. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμητη (N=2396) και με μεγαλύτερη επίπτωση από ό,τι το εικονικό φάρμακο (N=1159)

⁴ Εξετιμώμενη συγχορηγούμενη με στατίνη. Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς κατά τη συγχορήγηση εξετιμίμητης με στατίνη (N=11308) και με μεγαλύτερη επίπτωση από ό,τι με τη χορήγηση μόνο της στατίνης (N=9361).

⁵ Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις εξετιμίμητης, αναφερόμενες κατά την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία. Λόγω του ότι αυτές οι ανεπιθύμητες εμπειρίες έχουν αναφερθεί με αυθόρμητη αναφορά, οι πραγματικές τους συχνότητες δεν είναι γνωστές και δεν μπορούν να εκτιμηθούν.

Όπως και με τους λοιπούς αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο τείνει να είναι δοσοεξαρτώμενη.

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται μέσω εξέτασης με dipstick και κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη. Μεταβολές στην πρωτεΐνη στα ούρα από μηδενική ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο, παρατηρήθηκαν στο <1% των ασθενών κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 και 20 mg και περίπου στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 40 mg. Με τη δόση 20 mg παρατηρήθηκε μία ελάχιστη αύξηση στη μεταβολή από μηδενική ή ίχνη σε +. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία μειώνεται ή εξαφανίζεται αυθόρμητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Ανασκόπηση δεδομένων από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία δεν έχει εντοπίσει αιτιακή συσχέτιση μεταξύ της πρωτεϊνουρίας και της οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί αιματουρία και τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η εμφάνισή της είναι χαμηλή.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και, σπανίως, ραβδομύολυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε όλες τις δόσεις και ιδίως σε δόσεις >20 mg.

Έχει παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα της CK σε ασθενείς που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπιες, ασυμπτωματικές και παροδικές. Εάν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα (>5xULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις στο ήπαρ: Όπως και με τους λοιπούς αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, έχει παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών σε μικρό αριθμό ασθενών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ήπιες, ασυμπτωματικές και παροδικές.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδίως με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αναφερόμενα ποσοστά ραβδομύολυσης, σοβαρών νεφρικών ενεργειών και σοβαρών ηπατικών ενεργειών (που αποτελούνται κυρίως από αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) είναι υψηλότερα με τη δόση 40 mg ροσουβαστατίνης.

Εργαστηριακές τιμές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας, η επίπτωση των κλινικά σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ορού (ALT ή/και AST $\geq 3X$ ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια για την εξετιμίμη (0,5%) και το εικονικό φάρμακο (0,3%). Σε μελέτες συγχορήγησης, η επίπτωση ήταν 1,3% για τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία εξετιμίμης συγχορηγούμενη με στατίνη και 0,4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία μόνο με στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικώς ασυμπτωματικές, μη σχετιζόμενες με χολόσταση και επέστρεψαν στις αρχικές τιμές έπειτα από τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνέχεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε CPK >10X ULN για 4 από 1.674 (0,2%) ασθενείς που ελάμβαναν μόνο εξετιμίμη έναντι 1 από 786 (0,1%) ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και για 1 από 917 (0,1%) ασθενείς που ελάμβαναν συγχορηγούμενη εξετιμίμη με στατίνη έναντι 4 από 929 (0,4%) ασθενείς που ελάμβαναν μόνο στατίνη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση μυοπάθειας ή ραβδομύολυσης σχετιζόμενης με την εξετιμίμη σε σύγκριση με το αντίστοιχο σκέλος ελέγχου (εικονικό φάρμακο ή μόνο στατίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Liposomb σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Ροσουβαστατίνη: Παρατηρήθηκαν συχνότερες αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10xULN και μυϊκά συμπτώματα έπειτα από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα σε μία κλινική δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με ενήλικες. Κατά τα άλλα, το προφίλ

ασφαλείας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο στα παιδιά και τους εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Εξετιμίμψη:

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

Σε μια μελέτη με παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγη οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=138), παρατηρήθηκε αύξηση της ALT ή/και της AST ($\geq 3X$ ULN σε διαδοχικές μετρήσεις) σε ποσοστό 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών υπό εξετιμίμψη, έναντι 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση της CPK ($\geq 10X$ ULN). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Σε μια χωριστή μελέτη που αφορούσε σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10 ως 17 ετών) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT ή/και της AST ($\geq 3X$ ULN, διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών που ελάμβαναν εξετιμίμψη/σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα μονοθεραπείας σιμβαστατίνης. Οι αριθμοί αυτή ήταν αντίστοιχα 2% (2 ασθενείς) και 0% για την αύξηση της CPK ($\geq 10X$ ULN). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Αυτές οι κλινικές δοκιμές δεν ήταν κατάλληλες για τη σύγκριση σπανίων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία ροσουβαστατίνης.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ροσουβαστατίνη.

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμψης, 50 mg/ημέρα, σε 15 υγιείς συμμετέχοντες για έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία για έως 56 ημέρες, ήταν γενικώς καλώς ανεκτή. Σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα έπειτα από μονές από του στόματος δόσεις 5.000 mg/kg εξετιμίμψης σε επίμυες και ποντικούς και 3.000 mg/kg σε κύνες. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με εξετιμίμψη: οι περισσότερες δεν συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητες εμπειρίες. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες εμπειρίες δεν ήταν σοβαρές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμοσθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ηπατικής λειτουργίας και CK. Η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να προσδώσει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων, αναστολείς HMG CoA αναγωγάσης σε συνδυασμό με λοιπούς παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων, κωδικός ATC: C10BA06

Ροσουβαστατίνη

Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι επιλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου μείωσης ρυθμού που μετατρέπει το 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο συνένζυμο Α σε άλας μεβαλονικού οξέος, τον πρόδρομο της χοληστερόλης. Το κυρίως σημείο δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο στόχος για τη μείωση της χοληστερόλης.

Η ροσουβαστατίνη αυξάνει τον αριθμό των ηπατικών υποδοχέων της LDL στην κυτταρική επιφάνεια, βελτιώνοντας την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL και αναστέλλει την ηπατική σύνθεση VLDL, μειώνοντας, έτσι, τον συνολικό αριθμό σωματιδίων VLDL και LDL.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ροσουβαστατίνη μειώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης, μειώνει την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), την μη HDL-χοληστερόλη, την VLDL-χοληστερόλη, τα VLDL-τριγλυκερίδια και αυξάνει την ApoA-I (βλ. Πίνακα 1). Η ροσουβαστατίνη μειώνει, επίσης, τις αναλογίες LDL-χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη, ολική χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη, μη HDL-χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη και ApoB/ApoA-I.

Ανταπόκριση στη δόση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa και IIb) (προσαρμοσμένη μέση ποσοστιαία μεταβολή από αρχική τιμή)

Δόση	N	LDL-C	Ολική-C	HDL-C	TG	μηHDL-C	ApoB	ApoA-I
Εικονικό φάρμακο	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

Θεραπευτική επίδραση λαμβάνεται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες. Η μέγιστη ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται έως τις 4 εβδομάδες και διατηρείται στο εξής.

Εξετιμίμηση

Η εξετιμίμηση ανήκει σε μία νέα κατηγορία ουσιών για τη μείωση των λιπιδίων που αναστέλλουν επιλεκτικά την απορρόφηση της χοληστερόλης και των σχετικών φυτικών στερολών στο έντερο. Η εξετιμίμηση είναι δραστική από του στόματος και διαθέτει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από τις λοιπές κατηγορίες ουσιών για τη μείωση της χοληστερόλης (π.χ. στατίνες, ρυθμιστικών χολικού οξέος [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στερόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμησης είναι ο μεταφορέας στερολών, η πρωτεΐνη Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), η οποία είναι υπεύθυνη για την εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών.

Η εξετιμίμηση εντοπίζεται στη μικρολαχνωτή παρυφή του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση στην παροχή εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μαζί αυτοί οι διακριτοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματική δράση για τη μείωση της χοληστερόλης. Σε κλινική μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η Εξετιμίμηση ανέστειλε την απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο κατά 54%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ποικίλει άμεσα σε σχέση με το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης και αντίστροφα σε σχέση με το επίπεδο της HDL-χοληστερόλης. Δεν έχει καταδειχθεί ακόμη ωφέλιμη επίδραση της εξετιμίμπης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Συγχορήγηση ροσουβαστατίνης-εξετιμίμπης

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια διάρκειας 6 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παραλλήλων ομάδων κλινική δοκιμή αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης (10 mg) που προστέθηκε σε σταθερή θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι της αύξησης δόσης της ροσουβαστατίνης από 5 σε 10 mg ή από 10 σε 20 mg (n=440). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η προσθήκη της εξετιμίμπης σε σταθερή ροσουβαστατίνη 5 mg ή 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 21%. Αντιθέτως, ο διπλασιασμός της ροσουβαστατίνης σε 10 mg ή 20 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 5,7% (διαφορά μεταξύ ομάδων της τάξεως του 15,2%, p<0,001). Μεμονωμένα, η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 5 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ό,τι η ροσουβαστατίνη 10 mg (12,3% διαφορά, p<0,001) και η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ό,τι η ροσουβαστατίνη 20 mg (17,5% διαφορά, p<0,001).

Μια διάρκειας 6 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη (n=469) μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ροσουβαστατίνης 40 mg μόνη της ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη 10 mg σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας καρδιακής νόσου (n=469). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ελάμβαναν ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη από ό,τι ροσουβαστατίνη μόνον επέτυχαν τον στόχο ATP III LDL χοληστερόλης (<100 mg/dl, 94,0% έναντι 79,1%, p <0,001). Η ροσουβαστατίνη 40 mg ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση του προφίλ αθηρογόνων λιπιδίων σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, διάρκειας 12 εβδομάδων μελέτη διερεύνησε το επίπεδο μείωσης της LDL σε κάθε σκέλος θεραπείας (ροσουβαστατίνη 10 mg συν εξετιμίμπη 10 mg, ροσουβαστατίνη 20 mg/εξετιμίμπη 10 mg, σιμβαστατίνη 40/εξετιμίμπη 10 mg, σιμβαστατίνη 80/εξετιμίμπη 10 mg). Η μείωση από τις αρχικές τιμές με τους συνδυασμούς ροσουβαστατίνης χαμηλής δόσης ήταν 59,7%, σημαντικά υψηλότερο από τους συνδυασμούς σιμβαστατίνης χαμηλής δόσης, 55,2% (p<0,05). Η θεραπεία με τον συνδυασμό ροσουβαστατίνης υψηλής δόσης μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 63,5% σε σύγκριση με τη μείωση κατά 57,4% που επετεύχθη με τον συνδυασμό σιμβαστατίνης υψηλής δόσης (p<0,001).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Liposomb σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία αυξημένης χοληστερόλης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμένη θεραπεία ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης

Η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης 10 mg και εξετιμίμπης 10 mg είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 1,2 φορές της AUC της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της εξετιμίμπης.

Ροσουβαστατίνη

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

Κατανομή: Η ροσουβαστατίνη απορροφάται εκτεταμένα στο ήπαρ, το οποίο είναι το κύριο σημείο σύνθεσης της χοληστερόλης και της κάθαρσης της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της

ροσουβαστατίνης είναι κατά προσέγγιση 134 L. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης δεσμεύεται σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στη λευκοματίνη.

Βιομετασχηματισμός: Η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες *In vitro* μεταβολισμού με χρήση ανθρώπινων ηπατικών κυττάρων υποδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι κακό υπόστρωμα για μεταβολισμό που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κύριο εμπλεκόμενο ισοένζυμο, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που εντοπίστηκαν ήταν οι μεταβολίτες N-δεσμεθυλο- και λακτόνης. Ο N-δεσμεθυλο- μεταβολίτης είναι περίπου κατά 50% λιγότερο ενεργός από τη ροσουβαστατίνη ενώ η μορφή της λακτόνης θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για περισσότερο από το 90% της δραστηριότητας αναστολής της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής.

Αποβολή: Περίπου το 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα (αποτελούμενο από απορροφημένη και μη απορροφημένη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα.

Περίπου το 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής δεν αυξάνεται σε μεγαλύτερες δόσεις. Η γεωμετρική μέση κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%).

Όπως και με τους λοιπούς αναστολείς HMG-CoA αναγωγής, η ηπατική πρόσληψη της ροσουβαστατίνης εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Αυτός ο μεταφορέας είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της ροσουβαστατίνης.

Γραμμικότητα: Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη αυξάνει ανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχουν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους έπειτα από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική επίδραση για ηλικία ή φύλο στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με αυτήν των ενήλικων εθελοντών (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

Φυλή: Φαρμακοκινητικές μελέτες υποδεικνύουν μία αύξηση κατά περίπου 2 φορές στην AUC και C_{max} σε Ασιάτες ασθενείς (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιπινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σύγκριση με τους Καυκάσιους. Οι Ασιάτες με προέλευση από την Ινδία επιδεικνύουν αύξηση κατά 1,3 φορές στη μέση AUC και C_{max} .

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν κατέδειξε κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ομάδων με καυκάσια και αφρικανική καταγωγή.

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στη συγκέντρωση ροσουβαστατίνης στο πλάσμα ή στον N-δεσμεθυλο- μεταβολίτη. Οι ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) είχαν αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα κατά 3 φορές και αύξηση της συγκέντρωσης N-δεσμεθυλο- μεταβολίτη κατά 9 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς σε σταθερή κατάσταση που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ήταν κατά 50% υψηλότερες σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας δεν υπήρχαν στοιχεία αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh 7 ή παρακάτω. Ωστόσο, δύο ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh 8 και 9 εμφάνισαν αύξηση στη συστηματική έκθεση κατά τουλάχιστον 2 φορές σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερη βαθμολογία Child-Pugh.

Δεν υπάρχει εμπειρία με ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh άνω του 9.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Η διάθεση των αναστολέων HMG-CoA αναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, εμπλέκει τις μεταφορικές πρωτεΐνες OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) ή/και ABCG2 (BCRP)

υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Οι μεμονωμένοι πολυμορφισμοί των SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) σε σύγκριση με τους γονότυπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Αυτός ο συγκεκριμένος προσδιορισμός γονότυπων δεν έχει καταδειχθεί στην κλινική πρακτική, αλλά για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν αυτούς τους συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη δόση Liposomb.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Δύο μελέτες φαρμακοκινητικής με τη ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη σε μορφή δισκίων) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10-17 ή 6-17 ετών (συνολικά 214 ασθενείς), έδειξαν ότι η έκθεση των παιδιατρικών ασθενών φαίνεται συγκρίσιμη ή χαμηλότερη από την έκθεση των ενηλίκων ασθενών. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη ως προς τη δόση και τον χρόνο επί μια περίοδο 2 ετών.

Εξετιμίμηση

Απορρόφηση: Μετά την από στόματος χορήγηση, η εξετιμίμηση απορροφάται ταχέως και γίνεται εκτεταμένη σύζευξή της σε φαρμακολογικά δραστικό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) επέρχονται εντός 1 έως 2 ωρών για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης και 4 έως 12 ωρών για την εξετιμίμηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμησης δεν μπορεί να καθοριστεί καθώς η ουσία είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε υδαρή μέσα κατάλληλα προς έγχυση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα υψηλά σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά) δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμησης από στόματος. Η εξετιμίμηση μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή: Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης δεσμεύονται κατά 99,7% και 88 έως 92% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, αντιστοίχως.

Βιομετασχηματισμός: Η εξετιμίμηση μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και το ήπαρ μέσω σύζευξης με γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) και επακόλουθη χολική απέκκριση. Έχει παρατηρηθεί ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης είναι τα κύρια συστατικά παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύονται στο πλάσμα και αποτελούν περίπου το 10 με 20% και το 80 με 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντιστοίχως. Τόσο η εξετιμίμηση όσο και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με στοιχεία σημαντικής εντεροηπατικής ανακύκλωσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης είναι περίπου 22 ώρες.

Αποβολή: Μετά την από στόματος χορήγηση ¹⁴C-εξετιμίμησης (20 mg) σε ανθρώπους ασθενείς, η συνολική εξετιμίμηση ευθυνόταν για περίπου το 93% της ολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου το 78% και το 11% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανέκυπτε στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα, σε μία περίοδο συλλογής 10 ημερών. Έπειτα από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Οι συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμησης στο πλάσμα είναι περίπου 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (≥65 ετών) από ό,τι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-χοληστερόλης και το προφίλ ασφαλείας είναι συγκρίσιμα μεταξύ ηλικιωμένων και νέων ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με εξετιμίμηση. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για τους ηλικιωμένους.

Οι συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμησης στο πλάσμα είναι ελαφρώς υψηλότερες (περίπου 20%) στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες. Η μείωση της LDL-χοληστερόλης και το προφίλ ασφαλείας είναι συγκρίσιμα μεταξύ ανδρών και γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία με εξετιμίμηση. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης βάσει φύλου.

Νεφρική ανεπάρκεια: Έπειτα από μονή δόση 10 mg εξετιμίμησης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] ≤30 ml/min/1,73m²), η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμηση είχε αυξηθεί κατά 1,5 φορά, σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές (n=9). Αυτό το

αποτέλεσμα δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτήν τη μελέτη (μετά από μεταμόσχευση νεφρού και λήψη πολλαπλών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης κυκλοσπορίνης) εμφάνιζε έκθεση στη συνολική εξετιμίμπη αυξημένη κατά 12 φορές.

Ηπατική ανεπάρκεια: Έπειτα από μονή δόση 10 mg εξετιμίμπης, η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμπη αυξήθηκε κατά περίπου 1,7 φορές σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh 5 ή 6), σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες. Σε μία μελέτη διάρκειας 14 ημερών, πολλαπλών δόσεων (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh 7 έως 9), η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμπη ήταν αυξημένη κατά προσέγγιση κατά 4 φορές την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για τους ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh >9), δεν συνιστάται το Liposomb για αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμπης είναι παρόμοια σε παιδιά ηλικίας ≥ 6 ετών και στους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία φαρμακοκινητικής για τον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας <6 ετών. Η κλινική εμπειρία από τους παιδιατρικούς και τους εφήβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) και σιτοστερολαιμία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες συγχωρήγησης εξετιμίμπης με στατίνες οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά τυπικά συσχετιζόμενες με τις στατίνες. Ορισμένες από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες από όσες παρατηρήθηκαν στη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό οφείλεται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της συγχωρηγούμενης θεραπείας. Δεν επήλθαν τέτοιες αλληλεπιδράσεις στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε επίμυες μόνον μετά την έκθεση σε δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους (περίπου 20 φορές ανώτερη του επιπέδου AUC για τις στατίνες και 500 έως 2.000 φορές ανώτερη του επιπέδου AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

Σε μία σειρά δοκιμών *in vivo* και *in vitro* η εξετιμίμπη, χορηγούμενη μόνη της ή συγχωρηγούμενη με στατίνες, δεν κατέδειξε γονοτοξική ικανότητα. Οι μακροπρόθεσμες εξετάσεις καρκινογόνου δράσης για την εξετιμίμπη ήταν αρνητικές.

Η συγχωρήγηση εξετιμίμπης και στατινών δεν είχε τερατογόνο δράση στους επίμυες. Σε κυοφορούντες κόνικλους, παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών ανωμαλιών (σύμφυση θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων).

Ροσουβαστατίνη: Προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογίας ασφαλείας, ικανότητας γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης. Δεν έχουν αξιολογηθεί συγκεκριμένες εξετάσεις για την επίδραση στο hERG. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης είχαν ως ακολούθως: σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές ηπατικές μεταβολές που πιθανόν να οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης σε ποντικούς, επίμυες και σε μικρότερο βαθμό με επίδραση στην χοληδόχο κύστη σε κύνες, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπροσθέτως, σε πιθήκους και κύνες παρατηρήθηκε τοξικότητα στους όρχεις σε μεγαλύτερες δόσεις. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε επίμυες, με μειωμένους αριθμούς νεογνών ανά κύηση, βάρος νεογνών και επιβίωση νεογνών που παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις στη μητέρα, ενώ οι συστηματικές εκθέσεις ήταν υψηλότερες κατά αρκετές φορές άνω του επιπέδου θεραπευτικής έκθεσης.

Εξετιμίμπη: Οι μελέτες σε ζώα για τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν κατέδειξαν όργανα στόχους για τοξική επίδραση. Σε κύνες που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη για τέσσερις εβδομάδες ($\geq 0,03$ mg/kg/ημέρα) η συγκέντρωση της χοληστερόλης στην κυστική χολή αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μελέτη διάρκειας ενός έτους σε κύνες χορηγήθηκαν δόσεις έως

300 mg/kg/ημέρα και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση χολολιθίασης ή άλλων επιδράσεων στο ήπαρ και στις χοληφόρους οδούς. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τους ανθρώπους παραμένει άγνωστη. Χολολιθογενετικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων επίμυων, ούτε βρέθηκε ότι έχει τερατογόνο δράση στους επίμυες ή κονίκλους ούτε και επηρέασε την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπερνούσε τον πλακουντιακό φραγμό σε κυοφορούντες επίμυες και κονίκλους που ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με λοβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551))

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Ποβιδόνη (E1201)

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελόζη (E468)

Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη (E460)

Μαννιτόλη (E421)

Λαυριλοθειικό Νάτριο (E514)

Χαμηλής Υποκατάστασης Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Κέλυφος καψακίου

Lipocomb 10 mg/10 mg σκληρά καψάκια:

Κάλυμμα και σώμα: Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Ζελατίνη

Lipocomb 20 mg/10 mg σκληρά καψάκια:

Κάλυμμα: Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Ζελατίνη

Σώμα: Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Ζελατίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες των 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 σκληρών καψακίων σε συσκευασία κυψέλης (blister) ψυχρής εξελάσεως (OPA/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

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Ουγγαρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1 Νοεμβρίου 2018