

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZETIDEM Δισκία 10 mg/10 mg

ZETIDEM Δισκία 10 mg/20 mg

ZETIDEM Δισκία 10 mg/40 mg

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 10 mg σιμβαστατίνης.

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 20 mg σιμβαστατίνης.

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 40 mg σιμβαστατίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο 10/10 mg περιέχει 51.631 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική λακτόζη)

Κάθε δισκίο 10/20 mg περιέχει 113.262 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική λακτόζη)

Κάθε δισκίο 10/40 mg περιέχει 236.524 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική λακτόζη)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

Δισκίο ανοιχτού καφέ χρώματος, στικτό, στρογγυλό και αμφίκυρτο, περίπου 6 mm, εγχαραγμένο με το «511» στη μία πλευρά..

Δισκίο ανοιχτού καφέ χρώματος, στικτό, στρογγυλό και αμφίκυρτο, περίπου 8 mm, εγχαραγμένο με το «512» στη μία πλευρά.

Δισκίο ανοιχτού καφέ χρώματος, στικτό, στρογγυλό και αμφίκυρτο, περίπου 10 mm, εγχαραγμένο με το «513» στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

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

Υπερχοληστερολαιμία

Το ZETIDEM ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της διαίτας σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία, όπου η χορήγηση ενός προϊόντος συνδυασμού κρίνεται κατάλληλη:

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Το ZETIDEM ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της διαίτας σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (πχ. αφαίρεση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας - LDL).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

#### Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη διατροφική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων την οποία και θα πρέπει να συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZETIDEM.

Η οδός χορήγησης είναι από του στόματος. Το δοσολογικό εύρος του ZETIDEM είναι 10 mg/10 mg ημερησίως, ως 10 mg /80 mg ημερησίως, χορηγούμενο το βράδυ. Μπορεί να μην είναι διαθέσιμες όλες οι δοσολογίες σε όλα τα κράτη μέλη. Η τυπική δοσολογία είναι 10 mg/20 mg ημερησίως ή 10 mg/40 mg ημερησίως χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 10 mg/80 mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους με μικρότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή την αναπροσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL-C), η κατάσταση κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και η ανταπόκριση στην υπάρχουσα θεραπεία μείωσης χοληστερόλης του ασθενούς.

Η δόση του ZETIDEM πρέπει να εξατομικεύεται βάσει της γνωστής αποτελεσματικότητας των διαφόρων δοσολογικών περιεκτικότητων του ZETIDEM (βλέπε παράγραφο 5.1, Πίνακα 1) και την ανταπόκριση στην τρέχουσα θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης. Αναπροσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνουν σε διαστήματα όχι μικρότερα από 4 εβδομάδες. Το ZETIDEM μπορεί να χορηγηθεί με ή άνευ τροφής. Το δισκίο δεν πρέπει να διχοτομείται.

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

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

#### Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι ZETIDEM 10/40 mg ημερησίως το βράδυ. Η δόση των 10 mg/80 mg, συνιστάται μόνον όταν αναμένεται τα οφέλη να υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων (βλέπε παραπάνω, παραγράφους 4.3 και 4.4). Το ZETIDEM μπορεί να χορηγηθεί ως συμπληρωματικό άλλων θεραπειών για τη μείωση των λιπιδίων (π.χ. αφαίρεση LDL) σ' αυτούς τους ασθενείς ή εάν τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

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

#### Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

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

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, ή προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με το ZETIDEM, η δόση του ZETIDEM δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/20mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις νιασίνης για ελάττωση των λιπιδίων ( $\geq 1$  g/ημερησίως) ταυτόχρονα με το ZETIDEM, η δόση του ZETIDEM δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/20 mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου ιατρού.

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

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

### Ηπατική Δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh score 5 ως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με ZETIDEM σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh score 7 ως 9) ή σοβαρή (Child Pugh score >9) ηπατική δυσλειτουργία. (Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

### Νεφρική Δυσλειτουργία

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

### Τρόπος χορήγησης

Το ZETIDEM προορίζεται για χορήγηση από το στόμα. Το ZETIDEM μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ες) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητα εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού.

Ταυτόχρονη χορήγηση των ισχυρών αναστολέων του συστήματος CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) (π.χ., ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη και φάρμακα που περιέχουν κομπισιστάτη) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζιλής, κυκλοσπορίνης ή δαναζόλης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ταυτόχρονη χορήγηση λομιταπίδης με δόσεις ZETIDEM > 10/40 mg (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5)

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

### Μυοπάθεια/Ραβδομύολυση

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

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

μπορεί να οφείλονται, εν μέρει στα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό της σιμβαστατίνης ή/και με τα μονοπάτια του μεταφορέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύωσης σχετίζεται με τη δοσολογία της σιμβαστατίνης. Στη βάση δεδομένων μίας κλινικής μελέτης στην οποία 41.413 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, από τους οποίους 24.747 (περίπου 60%) εντάχθηκαν σε μελέτες με διάμεση περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον για 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,03%, 0,08% και 0,61% για 20, 40 και 80 mg ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προσεκτικά και ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα που είχαν αλληλεπιδράσεις, είχαν αποκλεισθεί.

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 80mg/ημερησίως (μέση παρακολούθηση 6,7 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 1% σε σύγκριση με 0,02% για τους ασθενείς που λάμβαναν 20 mg/ημερησίως. Περίπου τα μισά από αυτά τα περιστατικά μυοπάθειας συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας κατά την διάρκεια καθενός από τα ακόλουθα έτη θεραπείας ήταν περίπου 0,1%. (Βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ο κίνδυνος μυοπάθειας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10mg/80 mg σε σύγκριση με άλλες θεραπείες βασισμένες στις στατίνες με παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL-C). Επομένως, η δόση 10mg/80 mg του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους με χαμηλότερες δόσεις, και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10mg/80 mg για τους οποίους απαιτείται ένας αλληλεπιδρών παράγοντας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται είτε μια χαμηλότερη δόση εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, είτε ένα εναλλακτικό σχήμα που βασίζεται σε στατίνες, με μικρότερο ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων φαρμάκου – φαρμάκου (βλέπε παρακάτω «Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας προκαλούμενης από αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα» και παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

Στην IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18.144 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10mg/40 mg ημερησίως (n=9.067) είτε σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (n=9.077). Κατά τη διάρκεια της διάμεσης παρακολούθησης των 6 χρόνων, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν 0,2 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό CK $\geq$ 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της CK $\geq$ 5 και <10 φορές την ULN. Η συχνότητα εμφάνισης ραβδομύωσης ήταν 0,1 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομύωση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό CK $\geq$ 10 φορές την ULN με ένδειξη νεφρικής κάκωσης, με τιμές CK  $\geq$ 5 φορές την ULN και <10 φορές την ULN, σε δύο διαδοχικές μετρήσεις, με ένδειξη νεφρικής κάκωσης ή με τιμές CK $\geq$ 10.000 IU/L χωρίς ένδειξη νεφρικής κάκωσης. (Βλέπε παράγραφο 4.8.)

Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10 mg/20 mg ημερησίως (n=4650) ή εικονικό φάρμακο (n=4620) (διάμεση παρακολούθηση 4,9 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν 0,2% για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1% για το εικονικό φάρμακο. (Βλέπε παράγραφο 4.8.)

Σε μία κλινική δοκιμή στην οποία ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (διάμεση παρακολούθηση 3,9 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,05 % για ασθενείς μη-Κινεζικής καταγωγής (n=7367) σε σύγκριση με το 0,24 % για ασθενείς Κινεζικής καταγωγής (n=5468). Αν και ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτή την κλινική δοκιμή ήταν Κινεζικής καταγωγής, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την συνταγογράφηση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε Ασιάτες ασθενείς και θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη απαιτούμενη δόση.

#### Μειωμένη λειτουργία των πρωτεϊνών μεταφοράς

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

Ασθενείς που είναι φορείς του αλληλόμορφου (c.521T>C) του γονιδίου SLCO1B1 που κωδικοποιεί μια λιγότερο δραστική πρωτεΐνη OATP1B1, έχουν αυξημένη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μυοπάθειας που σχετίζεται με υψηλή δόση σιμβαστατίνης (80 mg) είναι γενικά περίπου 1 %,

χωρίς τον γενετικό έλεγχο. Με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής SEARCH, οι ομοζυγώτες φορείς του C αλληλόμορφου (ονομάζονται επίσης CC) που έλαβαν θεραπεία με 80 mg έχουν 15 % κίνδυνο για μυοπάθεια εντός ενός έτους, ενώ ο κίνδυνος σε ετεροζυγώτες φορείς του C αλληλόμορφου (CT) είναι 1,5 %. Ο αντίστοιχος κίνδυνος σε ασθενείς που έχουν τον πιο κοινό γονότυπο (TT) είναι 0,3 % (βλέπε παράγραφο 5.2). Όπου είναι διαθέσιμος, ο γονοτυπικός έλεγχος για παρουσία του αλληλόμορφου C, θα πρέπει να εξετάζεται ως μέρος της αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου, πριν τη συνταγογράφηση της σιμβαστατίνης 80 mg, ξεχωριστά για κάθε ασθενή, και οι υψηλές δόσεις θα πρέπει να αποφεύγονται σε αυτούς που διαπιστώνεται ότι φέρουν τον γονότυπο CC. Ωστόσο, η απουσία αυτού του γονιδίου κατά τον γονοτυπικό έλεγχο δεν αποκλείει το ενδεχόμενο εμφάνισης μυοπάθειας.

#### *Μέτρηση της Κινάσης της Κρεατίνης*

Οι μετρήσεις της κινάσης της κρεατίνης (CK) δεν θα πρέπει να γίνονται μετά από επίπονη άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε πιθανής, εναλλακτικής αιτίας αύξησης της CK, επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα από την έναρξη της θεραπείας (> 5 x ULN), θα πρέπει να μετρώνται εκ νέου 5 ως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

#### *Πριν από τη θεραπεία*

Όλοι οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με ZETIDEM ή αυτοί των οποίων η δόση του ZETIDEM έχει αυξηθεί, θα πρέπει να τους εφιστάται η προσοχή για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν για ραβδομύωση. Προκειμένου να καταγραφεί μία αρχική τιμή αναφοράς, θα πρέπει να γίνει μέτρηση της CK πριν από την έναρξη της θεραπείας στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ηλικιωμένοι (ηλικίας  $\geq 65$  ετών)
- Γένους θηλυκού
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Μη ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης
- Κατάχρηση αλκοόλ.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος, ενώ συνιστάται και κλινική παρακολούθηση. Εάν κάποιος ασθενής είχε παρουσιάσει προηγουμένως κάποια μυϊκή διαταραχή με μία φιβράτη ή με μία στατίνη, η έναρξη της θεραπείας με οποιοδήποτε σκεύασμα περιέχει στατίνη (όπως το ZETIDEM) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα σε επίπεδο αναφοράς, πριν την έναρξη (> 5 x ULN), η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινήσει.

#### *Κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Εάν παρουσιασθούν μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά την διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με ZETIDEM, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν ανευρεθεί, απουσία εντατικής άσκησης, σημαντικά αυξημένα (> 5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι < 5 x ULN, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε άλλο λόγο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

#### *Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM)*

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωση αυτής, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM). Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στον ορό, τα οποία εμμένουν ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με ZETIDEM ή έναρξη της αγωγής με ένα άλλο σκεύασμα που περιέχει στατίνη, στη μικρότερη δόση και με στενή παρακολούθηση.

Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό μυοπάθειας σε ασθενείς οι οποίοι τιτλοποιήθηκαν στη δόση των 80 mg σιμβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 5.1). Περιοδικοί έλεγχοι της CK συνιστώνται καθώς μπορεί να είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό υποκλινικών περιπτώσεων μυοπάθειας. Ωστόσο, δεν υπάρχει εγγύηση ότι αυτός ο έλεγχος θα αποτρέψει τη μυοπάθεια.

Η θεραπεία με ZETIDEM θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μερικές ημέρες πριν από προγραμματισμένη, μείζονα χειρουργική επέμβαση και όποτε παρουσιάζεται οποιοδήποτε ιατρικό ή χειρουργικό θέμα μείζονος σημασίας.

*Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας προκαλούμενης από αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5)*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται σημαντικά με την ταυτόχρονη λήψη του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης με ισχυρούς αναστολείς του συστήματος CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς HIV πρωτεασών (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη, φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη), καθώς και με κυκλοσπορίνη, δαναζόλη και γεμφιβροζίλη. Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού σιμβαστατίνης του ZETIDEM, ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται, επίσης, με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g ημερησίως) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιωδαρόνης, αμλοδιπίνης, βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης με ορισμένες δόσεις συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης. Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση λομιταπίδης με ZETIDEM (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Η σιμβαστατίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με μορφές φουσιδικού οξέος συστηματικής χορήγησης ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας του φουσιδικού οξέος. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται αναγκαία, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακοπεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Υπήρξαν αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επανεισαχθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, στις οποίες απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για ταυτόχρονη χορήγηση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και του φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνον, κατά περίπτωση, υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Η συνδυασμένη χορήγηση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, σε δόσεις μεγαλύτερες από 10 mg/20 mg ημερησίως, με δόσεις νιασίνης ( $\geq 1$  g ημερησίως) που ελαττώνουν τα λιπίδια, θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το κλινικό όφελος είναι πιθανό να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου της μυοπάθειας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων της αναγωγής HMG-CoA και δόσεων νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$ g/ημερησίως), καθένα από τα οποία μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια εάν χορηγηθεί ως μονοθεραπεία.

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

Επιπρόσθετα, σε αυτή τη δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,24 % σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10 mg/40 mg σε σύγκριση με το 1,24 % των ασθενών Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10 mg/40 mg συγχρηγούμενα με ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη 2000 mg/40 mg. Αν και ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτή την κλινική δοκιμή ήταν Κινεζικής καταγωγής, επειδή η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας είναι υψηλότερη σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής απ'ότι σε ασθενείς μη-Κινεζικής καταγωγής, η συγχρηγίωση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g/ημερησίως), δεν συνιστάται σε Ασιάτες ασθενείς. Το Aciripmox είναι δομικά συγγενές με την νιασίνη. Αν και δεν έχει μελετηθεί το aciripmox, ο κίνδυνος για σχετιζόμενες με τους μύες τοξικές επιδράσεις μπορεί να είναι παρόμοιος με αυτόν της νιασίνης.

Η συνδυασμένη χορήγηση της εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης, σε δόσεις μεγαλύτερες από 10 mg/20 mg ημερησίως με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), η συνδυασμένη χρήση του ZETIDEM σε δόσεις μεγαλύτερες από 10 mg/40 mg ημερησίως με λομιταπίδη πρέπει να αποφεύγεται. (Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5.)

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που επισημαίνεται ότι έχουν μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4 σε θεραπευτικές δόσεις ταυτόχρονα με ZETIDEM, ιδιαίτερα υψηλές δόσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Όταν ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης συγχρηγείται με έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 2 – 5 φορές), ενδέχεται να είναι απαραίτητη μία ρύθμιση της δόσης. Για ορισμένους μέτριους αναστολείς του CYP3A4 π.χ. διλτιαζέμη, μία μέγιστη δόση 10mg/20 mg του ZETIDEM συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της Πρωτεΐνης Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP). Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ. ελμπασβίρη και γραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας. Επομένως θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της σιμβαστατίνης με βάση τη συνταγογραφούμενη δόση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ελμπασβίρης και της γραζοπρεβίρης με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, **η δόση του ZETIDEM δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10mg/20 mg ημερησίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη** (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης συγχρηγούμενου με φιβράτες δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας όταν η σιμβαστατίνη συγχρηγείται με φιβράτες (ιδιαίτερα με γεμφιβροζίλη). Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χορήγηση ZETIDEM με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλες φιβράτες δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Δαπτομυκίνη

Περιπτώσεις μυοπάθειας και/ή ραβδομύωσης έχουν αναφερθεί με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη) όταν συγχρηγούνται με δαπτομυκίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής με δαπτομυκίνη, καθώς είτε ο ένας είτε ο άλλος παράγοντας μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια και/ή ραβδομύωση όταν δίνονται μεμονωμένα. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του ZETIDEM σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη, εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης της δαπτομυκίνης, ώστε να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς της



HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη /σιμβαστατίνη) καθώς και για περαιτέρω καθοδήγηση σχετικά με την παρακολούθηση. (Βλ. παράγραφο 4.5.)

### Ηπατικά Ένζυμα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη με σιμβαστατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10 mg/20 mg ημερησίως (n=4650) ή εικονικό φάρμακο (n=4620) (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,9 έτη), η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) ήταν 0,7% για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,6% για το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη, και εν συνεχεία, εάν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που τιτλοποιούνται στη δόση των 10 mg/80 mg θα πρέπει να υποβάλλονται σε έναν επιπλέον έλεγχο πριν από την τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά την τιτλοποίηση στη δοσολογία των 10 mg/80 mg και περιοδικά για το επόμενο διάστημα (π.χ. κάθε εξάμηνο), για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό, πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή και σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις αμέσως και στη συνέχεια να επαναλαμβάνονται αρκετά συχνά. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών υποδεικνύουν στοιχεία εξέλιξης, και ιδιαίτερα αν αυξηθούν  $3 \times \text{ULN}$  και η αύξηση αυτή εμμένει, το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί. Να σημειωθεί ότι η ALT μπορεί να προέρχεται από τους μύες, επομένως αύξηση της ALT σε συνδυασμό με CK μπορεί να υποδηλώνει μυοπάθεια (βλέπε παραπάνω *Μυοπάθεια/Ραβδομύολυση*).

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνες συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Εάν συμβεί σοβαρή ηπατική βλάβη με κλινικά συμπτώματα και/ή υπερχοληρυθριναιμία ή ίκτερο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη διακόψτε αμέσως τη θεραπεία. Μην ξεκινήσετε ξανά τη λήψη του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης εάν δεν βρεθεί μία εναλλακτική αιτιολογία.

Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι δεν είναι γνωστή η επίδραση της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Σακχαρώδης διαβήτης

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης της εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε έφηβα αγόρια (Στάδιο Tanner II ή άνω) και σε κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα έτος μετά την εμμηναρχή.

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

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

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

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

#### Φιβράτες

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν συγχορηγείται με φιβράτες (βλέπε παραπάνω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

#### Αντιπηκτικά

Εάν ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουϊνδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με ορισμένες στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι παρουσίασε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με το ZETIDEM πρέπει να διακοπεί.

#### Έκδοχο

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, πλήρους ανεπάρκειας της ολικής λακτάσης ή δυσασπορόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορούν να συμβάλλουν σε πιθανές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης. Φάρμακα ή φυτικά προϊόντα που αναστέλλουν τις οδούς ορισμένων ενζύμων (π.χ. CYP3A4) και / ή μεταφορέων (π.χ. OATP1B), μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης και του οξέος αυτής στο πλάσμα, και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας / ραβδομυόλυσης.

**Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης όλων των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, για να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με τη σιμβαστατίνη και /ή τις πιθανότητες μεταβολών ενζύμων ή μεταφορέων καθώς και πιθανές προσαρμογές στη δοσολογία και τα θεραπευτικά σχήματα.**

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

*Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τα λιπίδια, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνα τους*

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

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

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Συστάσεις συνταγογράφησης για (θεραπευτικούς) παράγοντες που αλληλεπιδρούν, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (περαιτέρω λεπτομέρειες παρέχονται στο κείμενο, βλέπε επίσης παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

**Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων που Σχετίζονται με  
Αυξημένο Κίνδυνο Μυοπάθειας/Ραβδομύωσης**

<b>Παράγοντες που αλληλεπιδρούν</b>	<b>Συστάσεις συνταγογράφησης</b>
<p><i>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, π.χ.</i>                      Ιτρακοναζόλη                      Κετοκοναζόλη                      Ποσακοναζόλη                      Βορικοναζόλη                      Ερυθρομυκίνη                      Κλαριθρομυκίνη                      Τελιθρομυκίνη                      Αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ.                      νελφίναβιρη)                      Μποσεπρεβίρη                      Τελαπρεβίρη                      Νεφαζοδόνη                      Κομπισιστάτη                      Κυκλοσπορίνη                      Δαναζόλη                      Γεμφιβροζίλη</p>	<p><b>Αντενδείκνυται με ZETIDEM</b></p>
<p>Άλλες Φιβράτες                      Φουσιδικό οξύ</p>	<p>Δεν συνιστώνται με το ZETIDEM</p>
<p>Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) (<math>\geq 1</math> g/ημερησίως)</p>	<p>Δεν συνιστάται με το ZETIDEM σε Ασιάτες ασθενείς</p>
<p>Αμιωδαρόνη                      Αμλοδιπίνη                      Βεραπαμίλη                      Διλτιαζέμη                      Νιασίνη (<math>\geq 1</math>g ημερησίως)                      Ελμπασβίρη                      Γραζοπρεβίρη</p>	<p>Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10/20 mg ZETIDEM ημερησίως</p>
<p>Λομιταπίδη</p>	<p>Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), να μην υπερβαίνεται η δόση των 10 mg/40 mg ZETIDEM ημερησίως</p>
<p>Δαπτομυκίνη</p>	<p>Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του ZETIDEM σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη, εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου (βλ. Παράγραφο 4.4)</p>
<p>Χυμός γκρέιπφρουτ</p>	<p>Να αποφεύγετε το χυμό γκρέιπφρουτ όταν λαμβάνετε ZETIDEM</p>

*Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο ZETIDEM*

**ZETIDEM**

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης δεν έχουν διεξαχθεί.

**Εξετιμίμπη**

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

**Χολεστυραμίνη:** Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση επιφάνεια υπό την καμπύλη (AUC) της ολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) περίπου κατά 55%. Η σταδιακή μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) λόγω της προσθήκης του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλέπε παράγραφο 4.2).

**Κυκλοσπορίνη:** Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 50$  ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 ως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για την ολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με ένα υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμπη από μία άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που ελάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες θεραπείες, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12- φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταυτόχρονα ελάμβαναν μόνο εξετιμίμπη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, η καθημερινή χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με μία εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 100-mg κατά την ημέρα 7, οδήγησε σε μέση αύξηση 15% στην AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση ως 51% αύξηση) σε σύγκριση με μία εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνον. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορήγησης της εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

**Φιβράτες:** Ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζίλης αύξησε τις συγκεντρώσεις της ολικής εξετιμίμπης περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Παρόλο που οι αυξήσεις αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές, η συγχορήγηση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται και με άλλες φιβράτες δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Σιμβαστατίνη

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

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

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

**Κυκλοσπορίνη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύωσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης με ZETIDEM, γι' αυτό, η χορήγηση με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η κυκλοσπορίνη έχει φανεί ότι αυξάνει την AUC των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, προκύπτει πιθανώς, εν μέρει, από την αναστολή του CYP3A4 και/ή του OATP1B1.

**Δαναζόλη:** Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση δαναζόλης με ZETIDEM, γι' αυτό η χορήγηση με δαναζόλη αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

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

**Φουσιδικό οξύ:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστος. Υπήρξαν αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό το συνδυασμό. Η συγχορήγηση αυτού του συνδυασμού μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις και των δύο παραγόντων στο πλάσμα. Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

**Αμιωδαρόνη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης με σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία κλινική μελέτη αναφέρθηκε μυοπάθεια στο 6 % των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 80 mg και αμιωδαρόνη. Γι' αυτό η δόση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/20 mg ημερησίως, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμιωδαρόνη.

#### *Αποκλειστές Διαύλων Ασβεστίου*

- **Βεραπαμίλη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνει με τη συγχορήγηση βεραπαμίλης με σιμβαστατίνη 40 mg ή 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με βεραπαμίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,3 – φορές της έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης, πιθανώς, εν μέρει, λόγω της αναστολής του CYP3A4. Ως εκ τούτου, η δόση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη.
- **Διλτιαζέμη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται με τη συγχορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη προκάλεσε αύξηση κατά 2,7-φορές της έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς λόγω της αναστολής του CYP3A4. Ως εκ τούτου, η δόση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διλτιαζέμη.
- **Αμλοδιπίνη:** Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμλοδιπίνη σε ταυτόχρονη χορήγηση με σιμβαστατίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση αμλοδιπίνης προκάλεσε αύξηση κατά 1,6 φορές της έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

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

**Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4:** Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που επισημαίνεται ότι έχουν μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4, ταυτόχρονα με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις του συνδυασμού, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

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

**Χυμός γκρέϊπφρουτ:** Ο χυμός γκρέϊπφρουτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 3A4. Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων (πάνω από 1 λίτρο ημερησίως) χυμού γκρέϊπφρουτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση κατά 7-φορές της έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης. Η λήψη 240 ml χυμού γκρέϊπφρουτ το πρωί και η χορήγηση σιμβαστατίνης το βράδυ οδήγησε επίσης σε μία αύξηση κατά 1,9 φορές. Συνεπώς, η λήψη χυμού γκρέϊπφρουτ κατά την διάρκεια της θεραπείας με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

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

**Ριφαμπικίνη:** Καθώς η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός CYP3A4 επαγωγέας, οι ασθενείς που λαμβάνουν μακράς διάρκειας θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. θεραπεία για φυματίωση) μπορεί να παρατηρήσουν απώλεια της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) στο πλάσμα για το οξύ της σιμβαστατίνης μειώθηκε κατά 93% με ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης.

**Νιασίνη:** Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύωσης με σιμβαστατίνη συγχωρηγούμενη με δόσεις νιασίνης, οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g/ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Δαπτομυκίνη:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας και/ή ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη) και της δαπτομυκίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

**Τικαγρελόρη:** Συγχωρήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη  $C_{max}$  της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη  $C_{max}$  του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με κάποιες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2 έως 3 φορές. Συγχωρήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40 mg ημερησίως μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και πρέπει να σταθμίζονται έναντι του δυνητικού οφέλους. Δεν υπήρξε επίδραση της σιμβαστατίνης στα επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg.

**Επιδράσεις του ZETIDEM στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**  
**Εξετιμίμπη**

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

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

**Σιμβαστατίνη:** Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο P450 3A4. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επηρεάσει τα επίπεδα στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4.

**Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα:** Σε δύο κλινικές μελέτες, η μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημερησίως ενίσχυσε μετρίως την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο χρόνος προθρομβίνης, που αναφέρεται ως Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR), αυξήθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές από 1,7 σε 1,8 και από 2,6 σε 3,4 στους υγιείς εθελοντές και στους ασθενείς των μελετών, αντιστοίχως. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυξημένου INR. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, πρέπει να προσδιορίζεται ο χρόνος προθρομβίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, και αρκετά συχνά κατά την διάρκεια του πρώτου διαστήματος της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις εξασφαλισθεί σταθερός χρόνος προθρομβίνης, μπορεί στη συνέχεια οι χρόνοι προθρομβίνης να ελέγχονται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης αλλάξει ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Η αρτηριοσκληρυνση είναι μία χρόνια διαδικασία, και για το λόγο αυτό η διακοπή της θεραπείας με παράγοντες μείωσης των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχει μικρή επίδραση στο μακροχρόνιο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Το ZETIDEM αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα με τη θεραπεία συνδυασμού έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3.)

### Σιμβαστατίνη

Η ασφάλεια της σιμβαστατίνης στις εγκυμονούσες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με σιμβαστατίνη σε εγκυμονούσες γυναίκες. Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Ωστόσο, σε μία ανάλυση περίπου 200 κυήσεων που παρακολούθηθηκαν προοπτικά, όπου υπήρξε έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο στη σιμβαστατίνη ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα εμφάνισης των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάστηκε στο γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των κυήσεων ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί μία αύξηση κατά 2,5-φορές ή μεγαλύτερη των συγγενών ανωμαλιών πάνω από την υπάρχουσα συχνότητα.

Αν και δεν υπάρχει ένδειξη ότι η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών σε απογόνους των οποίων οι γονείς λαμβάνουν σιμβαστατίνη ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με σιμβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα εμβρυϊκά επίπεδα των μεβαλονικών ενώσεων, τα οποία είναι πρόδρομες ενώσεις της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Για το λόγο αυτό το ZETIDEM δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με ZETIDEM θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρις ότου επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχει εγκυμοσύνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Εξετιμίμπη

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης.

### Θηλασμός

Το ZETIDEM αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της γαλουχίας. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η εξετιμίμπη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό, εάν τα δραστικά συστατικά του ZETIDEM εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Γονιμότητα

#### Εξετιμίμπη

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

#### Σιμβαστατίνη

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

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

## 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

### Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών (Κλινικές μελέτες)

Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (ή συγχορήγηση της εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης ισοδύναμων με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης) έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε περίπου 12.000 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από το εικονικό φάρμακο</b>		
<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT και/ή AST, αυξημένη CK του αίματος	Συχνές
	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη τιμή της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, μειωμένο βάρος.	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσφορία, αυχενικός πόνος, πόνος στα άκρα	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	διαταραχές του ύπνου	Όχι συχνές

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (N=9.595) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από ότι με την χορήγηση στατινών ως μονοθεραπεία (N=8.883).

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από ότι με τη χορήγηση στατινών</b>		
<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT και/ή AST	Συχνές
	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη CK του αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, παραισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακή διάταση, διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, έμετος	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία	Συχνές
	αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος, πόνος στα άκρα	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	Όχι συχνές



### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

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

### Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο

Στην μελέτη της Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (βλέπε παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν πάνω από 9.000 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10 mg/20 mg ημερησίως (n=4650) ή εικονικό φάρμακο (n=4620), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα κατά την διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 4,9 χρόνων. Σ' αυτή την δοκιμή καταγράφηκαν μόνον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή θεραπείας λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι ρυθμοί διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμοι (10,4% στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, 9,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομύλωσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (> 3 X ULN) εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4.) Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην συχνότητα εμφάνισης των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (9,4% για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), ηπατίτιδας, χολοκυστεκτομής ή επιπλοκές χολολιθίων ή παγκρεατίτιδα.

### Εργαστηριακές Τιμές

Σε μελέτες συγχρόνησης, η συχνότητα σημαντικών κλινικά αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST  $\geq 3 X$  ULN, διαδοχικά) ήταν 1,7% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δεν σχετίζονταν με χολόσταση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με συνεχιζόμενη τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κλινικά σημαντικές αυξήσεις της CK ( $\geq 10 X$  ULN) παρουσιάστηκαν σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης.

### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ή κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά.

Οφθαλμικές διαταραχές (σπάνια): όραση θαμπή, έκπτωση της όρασης

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

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

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα, και του μεσοθωράκιου:* βήχας, δύσπνοια, εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά σε μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Διαταραχές του γαστρεντερικού:* δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:* λειχνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα (πολύ σπάνια) αλωπεκία, πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα,

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:* υπερευαισθησία, περιλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων· αναφυλαξία (πολύ σπάνια).

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:* ρήξη μυός (πολύ σπάνια), μυϊκές κράμπες, μυοπάθεια\* (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας), ραβδομύλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), τενοντοπάθεια, σε κάποιες περιπτώσεις με ενδεχόμενη επιπλοκή ρήξης του τένοντα, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) (συχνότητα μη γνωστή)\*\*

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

\*\* Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωση αυτής, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές για ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM), μια αυτοάνοση μυοπάθεια. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) χαρακτηρίζεται κλινικά από: εμμένουσα αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμη και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες, βιοψία των μυών που υποδεικνύει νεκρωτική μυοπάθεια χωρίς σημαντική φλεγμονή, βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:* μειωμένη όρεξη

*Αγγειακές διαταραχές:* έξαψη, υπέρταση.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:* άλγος

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

*Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:* στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία (πολύ σπάνια)

*Ψυχιατρικές διαταραχές:* κατάθλιψη, αϋπνία

Σπανίως έχει αναφερθεί ένα φαινόμενο σύνδρομο υπερευαισθησίας που περιελάμβανε ορισμένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον τον ερυθριματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, αρθρίτιδα και αρθραλγία, κνίδωση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, πυρεξία, έξαψη, δύσπνοια και αίσθημα κακουχίας.

*Εργαστηριακές Τιμές:* αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, μη φυσιολογική τιμή ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας.

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

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για επηρεασμένη νοητική κατάσταση (π.χ. απώλεια μνήμης, αφηρημάδα, αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, σύγχυση) που σχετίζονται με τη χρήση στατίνης, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Οι αναφορές είναι γενικά μη σοβαρές και αναστρέψιμες με την διακοπή της στατίνης, με μεταβλητούς χρόνους έναρξης των συμπτωμάτων (1 ημέρα έως χρόνια) και υποχώρηση των συμπτωμάτων (διάμεση τιμή 3 εβδομάδων).

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Διαταραχές κατά τον ύπνο, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη στο αίμα σε κατάσταση νηστείας  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

Η συγχορήγηση εξετιμίμπης (1.000 mg/kg) και σιμβαστατίνης (1.000 mg/kg) ήταν καλά ανεκτή όταν χορηγήθηκε από το στόμα σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε μύες και επίμυες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία τοξικότητας σε αυτά τα ζώα. Η υπολογισθείσα από του στόματος LD<sub>50</sub> και για τα δύο είδη ήταν εξετιμίμπη  $\geq 1.000$  mg/kg / σιμβαστατίνη  $\geq 1.000$  mg/kg.

### Εξετιμίμπη

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

### Σιμβαστατίνη

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

### Μηχανισμός δράσης

#### Συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης

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

### Εξετιμίμπη

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

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

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

#### *Σιμβαστατίνη*

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

Η σιμβαστατίνη έχει δείξει ότι μειώνει τις φυσιολογικές αλλά και τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL-C. Η LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από τον υψηλής συγγένειας LDL υποδοχέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με τη σιμβαστατίνη, μπορεί να περιλαμβάνει και τη μείωση των συγκεντρώσεων της VLDL χοληστερόλης (VLDL-C) και την επαγωγή του LDL υποδοχέα, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή και αυξημένο καταβολισμό της LDL-C. Η απολιποπρωτεΐνη B επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η σιμβαστατίνη αυξάνει μέτρια την HDL-C και μειώνει τα τριγλυκερίδια του πλάσματος. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών, οι λόγοι της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-C και της LDL- προς την HDL-C μειώνονται.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

#### *Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων*

Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ).

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

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

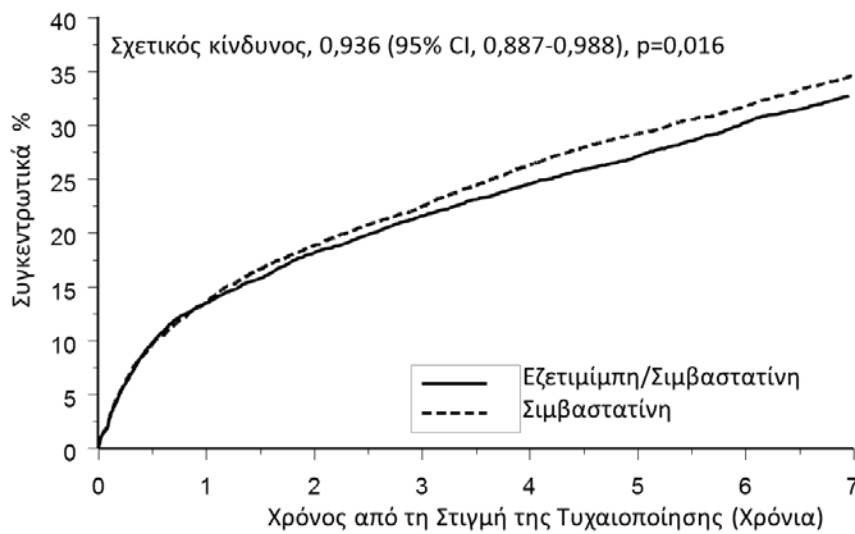
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθεση αποτελούμενη από θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας, από μείζονα στεφανιαία συμβάματα (ΜΣΣ, που ορίζονται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που χρήζει εισαγωγής σε νοσοκομείο ή οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη ανάθεση θεραπείας) και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης παρείχε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, των μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ) και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 6,4 %, p=0,016). Το κύριο καταληκτικό σημείο συνέβη στους 2.572

από τους 9.067 ασθενείς (ποσοστό Kaplan-Meier [KM] 7-χρόνων 32,72 %) στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στους 2.742 από τους 9.077 ασθενείς (ποσοστό KM 7-χρόνων 34,67 %) στην ομάδα μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη (βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 1.) Η ολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου (Βλέπε Πίνακα 1).

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

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

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



Άτομα σε κίνδυνο	0	1	2	3	4	5	6	7
Εξετιμίμπη/Σιμβαστατίνη	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Σιμβαστατίνη	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

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

Έκβαση	Εξετιμίμη/σιμβαστατίνη 10 mg/40 mg <sup>a</sup> (N=9.067)		Σιμβαστατίνη 40 mg <sup>b</sup> (N=9.077)		Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	τιμή-p
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο</b>						
<b>Αποτελεσματικότητα</b>						
(Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Δευτερεύοντα Σύνθετα Καταληκτικά Σημεία</b>						
<b>Αποτελεσματικότητα</b>						
Θάνατος από Στεφανιαία Νόσο, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα (ΜΣΣ), μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος (όλες οι αιτιολογίες)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο, οποιαδήποτε επαναγγείωση, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
<b>Στοιχεία Κύριου Σύνθετου Καταληκτικού Σημείου και Επιλεγμένα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητα (πρώτη εμφάνιση συγκεκριμένου συμβάματος οποιαδήποτε χρονική στιγμή)</b>						
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
<b>Μείζον Στεφανιαίο Συμβάν:</b>						
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα Μυοκαρδίου	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ασταθής στηθάγχη που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Όλα τα Εμφράγματα Μυοκαρδίου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Θάνατος από οποιαδήποτε αιτιολογία	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

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

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

<sup>c</sup> Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 7 χρόνια.

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

### *Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία*

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων, 240 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που ελάμβαναν ήδη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη και δεν είχαν επιτύχει το στόχο στην μείωση της LDL-C (2,6 ως 4,1 mmol/l [100 ως 160 mg/dl], ανάλογα με τα αρχικά χαρακτηριστικά), σύμφωνα με το πρόγραμμα National Cholesterol Education Program (NCEP), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμπη 10 mg είτε εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της τρέχουσας θεραπείας με σιμβαστατίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, και που δεν βρίσκονταν στο στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~80 %), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη πέτυχαν τον στόχο LDL-C στο τέλος της μελέτης, σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη, 76 % και 21,5 %, αντιστοίχως.

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

Σε μία πολυκεντρική, διπλά –τυφλή μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων, 214 ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες (ροσιγλιταζόνη ή πιογλιταζόνη), για τουλάχιστον 3 μήνες, και σιμβαστατίνη 20 mg τουλάχιστον για 6 εβδομάδες, με μέση τιμή LDL-C 2,4 mmol/L (93 mg/dl), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε σιμβαστατίνη 40 mg ή τα συγχρηγούμενα δραστικά συστατικά ισοδύναμα με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10mg/20mg. Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10mg/20mg ήταν σημαντικά περισσότερο αποτελεσματικός από την διπλάσια δόση σιμβαστατίνης ως τα 40 mg στην περαιτέρω μείωση της LDL-C (-21% και 0% αντιστοίχως), της ολικής C (-14% και -1% αντιστοίχως), της Apo B (-14% και -2% αντιστοίχως), και της χοληστερόλης μη-υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (non HDL-C) (-20% και -2% αντιστοίχως), πέρα από τη μείωση που παρατηρήθηκε με σιμβαστατίνη 20 mg. Τα αποτελέσματα για την HDL-C και TG μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν διέφεραν σημαντικά. Τα αποτελέσματα δεν είχαν επηρεασθεί από το είδος της θεραπείας με θειαζολιδινεδιόνη.

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

Πίνακας 2

Ανταπόκριση στο συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε ασθενείς με Πρωτοπαθή Υπερχοληστερολαιμία  
(Μέση<sup>α</sup> % Μεταβολή από την αρχική τιμή χωρίς θεραπεία<sup>β</sup>)

Θεραπεία

(Ημερήσια δοσολογία)	N	Ολική -C	LDL-C	HDL-C	TG <sup>α</sup>
Συγκεντρωτικά στοιχεία (Όλες οι δοσολογίες του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης) <sup>γ</sup>	353	-38	-53	+8	-28
Συγκεντρωτικά στοιχεία (Όλες οι δοσολογίες της σιμβαστατίνης) <sup>γ</sup>	349	-26	-38	+8	-15
Εξετιμίμπη 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Εικονικό φάρμακο	93	+2	+3	+2	-2
Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ανά δοσολογία					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Σιμβαστατίνη ανά δοσολογία					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

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

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

<sup>γ</sup> Οι συγκεντρωτικές δόσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10/10-10/80), μείωσαν σημαντικά την ολική-C, LDL-C, και TG, σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη και αύξησαν σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με το placebo.

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

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη (ENHANCE), 720 ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg (n=357) ή σιμβαστατίνη 80 mg (n=363) για 2 χρόνια. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνηθεί την επίδραση της θεραπείας συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (IMT) σε σύγκριση με την μονοθεραπεία σιμβαστατίνης. Η επίδραση αυτού του ενδιάμεσου δείκτη στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει ακόμα δειχθεί.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης, η αλλαγή στη μέση IMT και των έξι τμημάτων της καρωτίδας, δεν διέφερε σημαντικά (p=0,29) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας όπως μετρήθηκε από υπέρηχο B-mode. Η εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ή η σιμβαστατίνη 80 mg μόνη της, περιόρισαν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας κατά 0,0111 mm και 0,0058 mm αντίστοιχα, καθ' όλη τη 2 ετή διάρκεια της μελέτης (αρχική μέση τιμή IMT 0,68 mm και 0,69 mm αντίστοιχως).

Η εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg μείωσε σημαντικά τις LDL-C, ολική-C, Apo B, και TG, περισσότερο από τη σιμβαστατίνη 80 mg. Η εκατοστιαία αύξηση της HDL-C ήταν όμοια και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για την εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας τους.



Ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης περιέχει σιμβαστατίνη. Σε δύο μεγάλες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, τη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης της Σιμβαστατίνης (20-40 mg, N=4.444 ασθενείς) και τη Μελέτη Καρδιακής Προστασίας (40 mg, N= 20.536 ασθενείς), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της θεραπείας με σιμβαστατίνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου λόγω υπάρχουσας στεφανιαίας καρδιακής νόσου, διαβήτη, νόσου των περιφερικών αγγείων, ιστορικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλης αγγειοεγκεφαλικής νόσου. Η σιμβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει: τον κίνδυνο της ολικής θνησιμότητας, μειώνοντας τους θανάτους από στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD), τον κίνδυνο μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και εγκεφαλικών επεισοδίων και την ανάγκη εφαρμογής επεμβάσεων στεφανιαίας και μη στεφανιαίας επαναγγείωσης.

Κατά την Μελέτη Αποτελεσματικότητας Επιπλέον Μειώσεων της Χοληστερόλης και Ομοκυστεΐνης (SEARCH) αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με σιμβαστατίνη 80 mg έναντι 20 mg (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 6,7 χρόνια) σχετικά με αγγειακά επεισόδια μείζονος σημασίας (ΑΕΜΣ, ορίζεται ως θανατηφόρα ΣΚΝ, μη-θανατηφόρα ΕΜ, διαδικασία στεφανιαίας επαναγγείωσης, μη-θανατηφόρο ή θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, ή διαδικασία περιφερικής επαναγγείωσης) σε 12.064 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των ΑΕΜΣ μεταξύ των 2 ομάδων, σιμβαστατίνη 20 mg (n = 1553 25,7 %) έναντι σιμβαστατίνης 80 mg (n = 1477, 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 έως 1,01. Η απόλυτη διαφορά σχετικά με την LDL-C μεταξύ των δύο ομάδων κατά την διάρκεια της μελέτης ήταν  $0,35 \pm 0,01$  mmol/L. Τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας, εκτός του ότι η συχνότητα μυοπάθειας ήταν περίπου 1,0 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 80 mg σε σύγκριση με 0,02 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 20 mg. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάστηκε κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Η συχνότητα μυοπάθειας κατά την διάρκεια κάθε επόμενου χρόνου θεραπείας ήταν περίπου 0,1%.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια πολυκεντρική διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, 142 αγόρια (σταδίου II κατά Tanner και άνω) και 106 κορίτσια μετά την εμμηναρχή, ηλικίας 10 έως 17 ετών (μέσος όρος ηλικίας 14,2 χρόνια) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) με αρχικά επίπεδα τιμής της LDL-C μεταξύ 4,1 και 10,4 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμπη 10 mg, συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg), είτε μόνο σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) για 6 εβδομάδες, εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με 40 mg σιμβαστατίνης ή 40 mg σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία για επιπλέον 27 εβδομάδες, και στη συνέχεια σε ανοικτή μελέτη συγχρηγούμενη εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη (10 mg, 20 mg ή 40 mg) για 20 εβδομάδες.

Την εβδομάδα 6, η εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη (σε όλες τις δόσεις) μείωσε σημαντικά την ολική C (38% vs 26%), την LDL-C (49% vs 34%), την Apo B (39% vs 27%) και την μη-HDL-C (47% vs 33%) συγκριτικά με την χορήγηση σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία (σε όλες τις δόσεις). Τα αποτελέσματα για τις δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια για τα τριγλυκερίδια (TG) και την HDL-C (-17% vs -12% και +7% vs +6%, αντίστοιχα). Την εβδομάδα 33, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με εκείνα της εβδομάδας 6, και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν εξετιμίμπη και 40 mg σιμβαστατίνης (62%) είχαν επιτύχει τον ιδανικό στόχο σύμφωνα με το πρόγραμμα National Cholesterol Education Program (NCEP) APP (<2,8 mmol/L [110 mg/dl]) σε σύγκριση με την LDL-C σε όσους έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνης (25%). Την εβδομάδα 53, κατά το τέλος της παράτασης της ανοιχτής μελέτης, οι επιδράσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων διατηρήθηκαν.

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

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

#### *Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)*

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

### *Πρόληψη των Μειζόνων Αγγειακών Συμβαμάτων στην Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN)*

Η μελέτη Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (SHARP) ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή μελέτη που διεξήχθη σε 9.438 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, το ένα τρίτο των οποίων υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατά την έναρξη. Συνολικά 4.650 ασθενείς ορίσθηκε να λάβουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10 mg/20 mg και 4620 ασθενείς εικονικό φάρμακο με ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 4,9 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν έναν μέσο όρο ηλικίας 62 ετών και το 63% ήταν άνδρες, το 72% Καυκάσιοι, το 23% διαβητικοί και για όσους δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ήταν 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Τα λιπίδια δεν αποτέλεσαν κριτήρια ένταξης στην μελέτη. Η μέση LDL-C κατά την έναρξη ήταν 108 mg/dl. Μετά από έναν χρόνο, η LDL-C μειώθηκε στο 26%, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με σιμβαστατίνη 20 mg ως μονοθεραπεία και 38% με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10 mg/20mg, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πια την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης.

Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο της μελέτης SHARP πρωταρχική σύγκριση, ήταν μια ανάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία των "μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων" (ΑΕΜΣ, ορίζεται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακός θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιαδήποτε επέμβαση επαναγγείωσης) μόνον σε εκείνους τους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (n=4193) ή εικονικού φαρμάκου (n=4191). Δευτερεύουσες αναλύσεις περιελάμβαναν την ίδια σύνθεση που αναλύθηκε για την πλήρη ομάδα που τυχαιοποιήθηκε (κατά την έναρξη της μελέτης ή κατά το έτος 1) σε συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (n=4650) ή σε εικονικό φάρμακο (n=4620), καθώς επίσης και τα στοιχεία αυτής της σύνθεσης.

Το κύριο τελικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι ο συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων (749 ασθενείς με συμβάματα στην ομάδα με εικονικό φάρμακο έναντι 639 στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 16% (p=0,001).

Ωστόσο, ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν επέτρεψε μια διακριτή συμβολή της εξετιμίμπης ως μεμονωμένης δραστικής ουσίας στην αποτελεσματικότητα στην σημαντική μείωση του κινδύνου των μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

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

Πίνακας 3

Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη SHARP<sup>a</sup>

Εκβαση	Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10 mg/20 mg (N=4650)	Εικονικό φάρμακο (N=4620)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	P-τιμή
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα Μυοκαρδίου	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Καρδιακός θάνατος	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Μη-αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Οποιαδήποτε επαναγγείωση	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Μείζονα Αθηροσκληρωτικά Συμβάματα (MAE) <sup>β</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

<sup>β</sup> MAE: ορίζεται ως σύνθεση μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίου θανάτου, μη-αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή οποιαδήποτε επαναγγείωσης.

Η απόλυτη μείωση της LDL χοληστερόλης που επιτεύχθηκε με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ήταν χαμηλότερη μεταξύ ασθενών με χαμηλή LDL-C πριν από την έναρξη της αγωγής (<2,5 mmol/l), και ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, κατά την έναρξη, απ'ότι σε άλλους ασθενείς και οι αντίστοιχες μειώσεις κινδύνου σ'αυτές τις δύο ομάδες κινδύνου εξασθένησαν.

#### Στένωση Αορτής

Η μελέτη σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης για τη θεραπεία της στένωσης της αορτής (SEAS), ήταν μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με διάμεση διάρκεια 4,4 χρόνια, η οποία διεξήχθη σε 1.873 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση αορτής (AS), τεκμηριωμένη με τη μέγιστη ταχύτητα ροής στην αορτική βαλβίδα, προσδιορισμένη με Doppler, εντός των ορίων 2,5 έως 4,0 m/s. Εντάχθηκαν μόνο οι ασθενείς, οι οποίοι θεωρήθηκε ότι δε χρειάζονται θεραπεία με στατίνη για τη μείωση του κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με συγχορήγηση εξετιμίμπης 10 mg και σιμβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακών συμβαμάτων μείζονος σημασίας (MCE), όπως καρδιαγγειακού θανάτου, χειρουργικής επέμβασης για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR), συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) σαν αποτέλεσμα επιδείνωσης της στένωσης της αορτής, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, παράκαμψη με μόσχευμα της στεφανιαίας αρτηρίας (CABG), διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης και μη αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν συνδυασμοί υποσυνόλων των κατηγοριών συμβαμάτων κύριων τελικών σημείων.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη 10mg / 40mg δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο MCE. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα παρουσιάστηκε σε 333 ασθενείς (35,3%) στην ομάδα εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη και σε 355 ασθενείς (38,2%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (ποσοστό κινδύνου στην ομάδα εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη 0,96, 95% CI 0,83 έως 1,12,  $p=0,59$ ). Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας διεξήχθη σε 267 ασθενείς (28,3%) στην ομάδα εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη και σε 278 ασθενείς (29,9%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (ποσοστό κινδύνου 1,00, 95% CI 0,84, έως 1,18,  $p=0,97$ ). Λιγότεροι ασθενείς είχαν ισχαιμικά καρδιαγγειακά επεισόδια στην ομάδα με εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη ( $n=148$ ) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο ( $n=187$ ) (ποσοστό κινδύνου 0,78, 95% CI 0,63 έως 0,97,  $p=0,02$ ), κυρίως λόγω του μικρότερου αριθμού ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση παράκαμψης με μόσχευμα της στεφανιαίας αρτηρίας.

Καρκίνος εμφανίστηκε περισσότερο συχνά στην ομάδα εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης (105 έναντι 70,  $p=0,01$ ). Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι βέβαιη καθώς στην μεγαλύτερη δοκιμή SHARP, ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιοδήποτε περιστατικό καρκίνου (438 στην ομάδα εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης έναντι 439 στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο) δεν διέφερε. Επιπρόσθετα, στην κλινική δοκιμή IMPROVE-IT ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιαδήποτε νέα κακοήθεια (853 στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης έναντι 863 στην ομάδα της σιμβαστατίνης) δεν διέφερε σημαντικά και επομένως το αποτέλεσμα της δοκιμής SEAS δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί από την SHARP ή την IMPROVE-IT.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

### Απορρόφηση

#### *Συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης*

Ο συνδυασμός εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη είναι βιοϊσοδύναμος με τη συγχρηγήση της εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης.

#### *Εξετιμίμπη*

Κατόπιν από του στόματος χορήγησης, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται σε μεγάλο βαθμό σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο εξετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) απαντώνται 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, κατάλληλα για ενέσιμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή άνευ λιπαρών), δεν έχει επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμπης, όταν αυτή χορηγήθηκε ως δισκία των 10 mg.

#### *Σιμβαστατίνη*

Η διαθεσιμότητα του δραστικού β-υδρόξυ οξέος στη συστηματική κυκλοφορία, μετά από μία από του στόματος χορήγηση σιμβαστατίνης, βρέθηκε ότι είναι μικρότερη από το 5 % της δόσης, κάτι που είναι συμβατό με την εκτενή αποβολή πρώτης δόδου στο ήπαρ. Οι κύριοι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδρόξυ οξύ και τέσσερις επιπλέον δραστικοί μεταβολίτες.

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

### Κατανομή

#### *Εξετιμίμπη*

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

#### *Σιμβαστατίνη*

Τόσο η σιμβαστατίνη όσο και το β-υδρόξυ οξύ δεσμεύονται με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος (95 %).

Η φαρμακοκινητική των απλών και πολλαπλών δόσεων της σιμβαστατίνης έδειξε ότι δεν παρουσιάζεται συσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από πολλαπλή δοσολογία. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες φαρμακοκινητικής, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα των αναστολέων παρουσιάστηκε 1,3 έως 2,4 ώρες μετά τη χορήγηση.

## Βιομετασχηματισμός

### Εξετιμίμψη

Η εξετιμίμψη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ, μέσω σύζευξης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II), με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν.

Η εξετιμίμψη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, αποτελώντας περίπου 10 έως 20% και 80 έως 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα αντιστοίχως. Αμφότερα, η εξετιμίμψη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμψης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμψης είναι περίπου 22 ώρες.

### Σιμβαστατίνη

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

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

Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη β-υδρόξυ οξύ, ο χρόνος ημίσειας ζωής του κυμαίνονταν στις 1,9 ώρες.

### Αποβολή

#### Εξετιμίμψη

Κατόπιν χορήγησης από του στόματος <sup>14</sup>C- εξετιμίμψης (20 mg) σε ανθρώπους, η ολική εξετιμίμψη αποτελούσε περίπου το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78% και 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας επανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντιστοίχως σε μια περίοδο συλλογής διάρκειας 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

#### Σιμβαστατίνη

Το οξύ της σιμβαστατίνης μεταφέρεται ενεργά εντός των ηπατικών κυττάρων μέσω του μεταφορέα OATP1B1.

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της BCRP.

Κατόπιν χορήγησης από του στόματος ραδιενεργού σιμβαστατίνης στον άνθρωπο, 13 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και 60 % στα κόπρανα εντός 96 ωρών. Το ποσό που ανακτήθηκε από τα κόπρανα αποτελεί τα απορροφημένα φαρμακευτικά, ισοδύναμα που απεκκρίθηκαν στη χολή, καθώς επίσης και το μη απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν. Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη β-υδρόξυ οξύ, μόνο 0,3 %, κατά μέσο όρο, της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα υπό μορφή αναστολέων.

### Ειδικοί πληθυσμοί:

#### Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η απορρόφηση και ο μεταβολισμός της εξετιμίμψης ήταν παρόμοιοι μεταξύ παιδιών και εφήβων (10 έως 18 ετών) και ενηλίκων. Με βάση την ολική εξετιμίμψη, δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ εφήβων και ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας <10 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) ή σιτοστερολαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ηλικιωμένοι

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμψη ήταν 2-φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (≥65 ετών) από ότι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και των νέων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμψη (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από μία εφάπαξ δόση εξετιμίμψης 10 mg, η μέση AUC για την ολική εξετιμίμψη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7-φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh score 5 ή 6), σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh score 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμψη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές κατά την Ημέρα 1 και Ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτήθηκε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμψη σε ασθενείς με μέτρια ή

σοβαρή (Child Pugh score >9) ηπατική δυσλειτουργία, η εξετιμίμπη δεν συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

##### *Εξετιμίμπη*

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

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

#### *Σιμβαστατίνη*

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), οι συγκεντρώσεις του πλάσματος των ολικών αναστολέων, μετά από μία εφάπαξ δόση ενός σχετικού με την αναγωγή HMG-CoA αναστολέα, ήταν περίπου δύο φορές μεγαλύτερες από αυτές των υγιών εθελοντών.

#### *Φύλο*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμπη ήταν ελαφρά υψηλότερες (περίπου 20%) σε γυναίκες από ότι σε άνδρες. Η μείωση LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ ανδρών και γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη.

#### *Πολυμορφισμός SLCO1B1*

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

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

#### Συνδυασμός εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης

Σε μελέτες συγχορήγησης εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά οι τυπικές αντιδράσεις που σχετίζονται με στατίνες.

Ορισμένες από τις τοξικές αντιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από ότι είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνον με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, μετά από σύγχρονη χορήγηση. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίστηκαν στις κλινικές μελέτες.

Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε επίμνες μόνον μετά από έκθεση σε δόσεις οι οποίες ήταν αρκετές φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη θεραπευτική δόση (περίπου 20 φορές το επίπεδο της AUC για τη σιμβαστατίνη και 1.800 φορές το επίπεδο της AUC για τον ενεργό μεταβολίτη). Δεν υπήρξε ένδειξη ότι η συγχορήγηση της εξετιμίμπης επηρέασε την μυοτοξική δυναμική της σιμβαστατίνης.

Σε κύνες στους οποίους συγχορηγήθηκαν εξετιμίμπη και στατίνες, παρατηρήθηκαν σε χαμηλή έκθεση επιδράσεις στο ήπαρ (≤ 1 φορά της ανθρώπινης AUC). Παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST), απουσία ιστικής νέκρωσης. Παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στο ήπαρ (υπερπλασία του χοληδόχου πόρου, συσώρευση χρωστικών, διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων και μικρών ηπατοκυττάρων) σε κύνες στους οποίους συγχορηγήθηκε εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη. Αυτές οι αλλαγές δεν παρουσίασαν εξέλιξη με την παράταση της δόσης έως τους 14 μήνες. Γενική υποχώρηση των ηπατικών ευρημάτων παρατηρήθηκε με την διακοπή της δόσης. Αυτά τα ευρήματα ήταν σε συμφωνία με εκείνα που έχουν περιγραφεί με αναστολείς HMG-CoA ή αποδίδονται στα πολύ χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης που επιτεύχθηκαν στους προσβεβλημένους κύνες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης δεν ήταν τερατογόνος σε επίμνες. Σε κόνικλους σε κατάσταση κύησης παρατηρήθηκε μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συγκερασμός ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων).

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

### Εξετιμίμψη

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

Έλεγχοι καρκινογένεσης μακράς διάρκειας με εξετιμίμψη ήταν αρνητικοί.

Η εξετιμίμψη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών επίμυων, ούτε βρέθηκε να είναι τερατογόνος σε επίμυες ή κόνικλους, ούτε ότι είχε επίδραση στην προγεννητική ή μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμψη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα σε επίμυες σε κατάσταση κύησης και κόνικλους που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg ημερησίως.

### Σιμβαστατίνη

Βάσει συμβατικών μελετών σε ζώα σχετικά με την φαρμακοδυναμική, τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητα και καρκινογένεση, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή από αυτές που μπορεί να αναμένονται από το φαρμακολογικό μηχανισμό. Στις μέγιστες ανεκτές δόσεις τόσο σε επίμυες όσο και σε κόνικλους, η σιμβαστατίνη δεν προκάλεσε εμβρυϊκές δυσμορφίες και δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή την ανάπτυξη του νεογέννητου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική  
Υπρομελλόζη (2910)  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ασκορβικό οξύ  
Κιτρικό οξύ άνυδρο  
Βουτυλοϋδροξυανισόλη (BHA)  
Προπυλεστέρας γαλλικός  
Μαγνήσιο στεατικό  
Pigment blend PB-220001 Yellow περιέχον:  
- Λακτόζη Μονοϋδρική  
- Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)  
- Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)  
- Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

PVC/ACLAR – Aluminium blisters  
18 μήνες

OPA/ALU/PVC – Aluminium blisters  
2 χρόνια.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

PVC/ACLAR – Aluminium blisters

OPA/ALU/PVC – Aluminium blisters

ZETIDEM 10 mg/10 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28, 30 or 98 δισκία.

ZETIDEM 10 mg/20 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28, 30 or 98 δισκία.

ZETIDEM 10 mg/40 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28, 30 or 98 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

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

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

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

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

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