

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zenon 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Zenon 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Zenon 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zenon 10 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη) και 10 mg εξετιμίμπης.

Zenon 20 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη) και 10 mg εξετιμίμπης.

Zenon 40 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχο ροσουβαστατίνη) και 10 mg εξετιμίμπης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Zenon 10 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 222,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης και το μέγιστο 2,4 mg νατρίου.

Zenon 20 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 283,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης και το μέγιστο 2,7 mg νατρίου.

Zenon 40 mg/10 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 405,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης και το μέγιστο 3,3 mg νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Zenon 10 mg/10 mg: λευκά προς υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο περίπου 9,1 mm.

Zenon 20 mg/10 mg: κίτρινα προς ελαφρώς κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο περίπου 9,9 mm.

Zenon 40 mg/10 mg: ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο περίπου 11,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία/ Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Το Zenon ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με ροσουβαστατίνη και εξετιμίμπη που χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια δόση με το σταθερό συνδυασμό αλλά ως ξεχωριστά προϊόντα, ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγο οικογενή και μη-οικογενή) ή ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Το Zenon ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με ροσουβαστατίνη και εξετιμίμπη που χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια δόση με το σταθερό συνδυασμό αλλά ως ξεχωριστά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (CHD) και με ιστορικό οξείας στεφανιαίας νόσου (ACS).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη διατροφική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων και θα πρέπει να συνεχίζει σε αυτή τη διατροφική αγωγή κατά τη διάρκεια θεραπείας με το Zenon.

Το Zenon δεν είναι κατάλληλο για θεραπεία έναρξης. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δοσολογίας εάν απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μόνο με τα επιμέρους συστατικά και μετά τη ρύθμιση της κατάλληλης δοσολογίας είναι δυνατή η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσεων της κατάλληλης περιεκτικότητας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν την περιεκτικότητα που αντιστοιχεί στην προηγούμενη θεραπεία τους. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο Zenon ημερησίως.

Συγχορήγηση με δεσμευτικά των χολικών οξέων

Η δόση του Zenon θα πρέπει να χορηγείται είτε ≥ 2 ώρες πριν ή ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση σκευασμάτων που δεσμεύουν το χολικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zenon σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Συνιστάται δόση έναρξης 5 mg ροσουβαστατίνης για τους ασθενείς ηλικίας >70 ετών (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός δεν είναι κατάλληλος για θεραπεία έναρξης. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δοσολογίας εάν απαιτείται θα πρέπει να γίνεται μόνο με τα επιμέρους συστατικά και μετά τη ρύθμιση της κατάλληλης δοσολογίας είναι δυνατή η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσεων της κατάλληλης περιεκτικότητας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολόγηση Child-Pugh 5 έως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με Zenon σε ασθενείς με μέτρια (βαθμολόγηση Child-Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολόγηση Child-Pugh >9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Zenon αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml / min). Η δόση 40 mg/10 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Zenon σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται για όλες τις δόσεις (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Φυλή

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε Ασιάτες (βλ.

παραγράφους 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους Ασιάτες ασθενείς είναι 5 mg ροσουβαστατίνης. Η σταθερή δόση συνδυασμού δεν είναι κατάλληλη για θεραπεία έναρξης.

Για την έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους συστατικά. Το Zenon 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Είναι γνωστό ότι συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν τέτοιους ειδικούς τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση Zenon.

Δοσολογία σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι τα 5 mg ροσουβαστατίνης για τους ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Η σταθερή δόση συνδυασμού δεν είναι κατάλληλη για έναρξη θεραπείας. Για την έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους συστατικά.

Το Zenon 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αντενδείκνυται σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα διάφορων πρωτεϊνών μεταφοράς (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης) αυξάνεται όταν το Zenon χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω των αλληλεπιδράσεων με αυτές τις πρωτεΐνες μεταφορές (π.χ. κυκλοσπορίνη και ορισμένοι αναστολείς πρωτεασών, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με αταζαναβίρη, λοπιναβίρη ή/και τιπραναβίρη, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Όποτε είναι δυνατόν, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών φαρμάκων, και, εάν είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Zenon. Σε περιπτώσεις όπου είναι αναπόφευκτη η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Zenon, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και η ρύθμιση της δοσολογίας της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Ο τρόπος χορήγησης είναι από το στόμα. Το Zenon μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς φαγητό. Το δισκίο θα πρέπει καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτηρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Εγκυμοσύνη, θηλασμός και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητα επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού και οποιασδήποτε αύξησης των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτατου ορίου της φυσιολογικής τιμής (ULN) (βλ. παράγραφο 4.4).
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.4).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η δόση 40 mg / 10 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομύωση. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

- Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min).
- Υποθυρεοειδισμός.
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών.
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής βλάβης με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτη.
- Κατάχρηση αλκοόλ.
- Καταστάσεις στις οποίες μπορεί να σημειωθεί αύξηση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα πλάσματος.
- Ασιάτες ασθενείς.
- Ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών.

(βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια και σπάνια ραβδομύωση, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις >20 mg. Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα αναφοράς της ραβδομύωσης που σχετίζεται με τη ροσουβαστατίνη από τη χρήση μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 40 mg. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύωσης. Ωστόσο, ραβδομύωση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εξετιμίμπης σε άλλα σκευάσματα, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύωσης.

Εάν υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας βάσει μυϊκών συμπτωμάτων ή επιβεβαιώνεται από τα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης στον ορό (CPK), το Zenon και οποιοσδήποτε από αυτούς του άλλους παράγοντες που ο ασθενής λαμβάνει συγχρόνως θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Zenon θα πρέπει να τους εφιστάται η προσοχή για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Μέτρηση της κρεατινικής κινάσης

Οι μετρήσεις της κινάσης της κρεατίνης (CK) δεν θα πρέπει να γίνονται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε προφανής διαφορετική αιτία για την αύξηση της CK επειδή αυτό μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία του αποτελέσματος. Εάν τα επίπεδα της CK έχουν σημαντικά αυξηθεί από την έναρξη της θεραπείας (> 5 x ULN), θα πρέπει να γίνει μία μέτρηση επιβεβαίωσης εντός 5-7 ημερών. Εάν η επαναληπτική μέτρηση επιβεβαιώσει τα επίπεδα CK >5xULN, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία.

Πριν από τη θεραπεία

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν για μυοπάθεια/ραβδομύωση. Σε αυτούς του παράγοντες περιλαμβάνονται:

- νεφρική δυσλειτουργία,
- υποθυρεοειδισμός,
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών,
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής βλάβης με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτη,
- κατάχρηση αλκοόλ,

- ηλικία >70 ετών,
- καταστάσεις στις οποίες μπορεί να σημειωθεί αύξηση στα επίπεδα πλάσματος (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2),
- ταυτόχρονη χρήση φιβρατών.

Σε αυτούς τους ασθενείς, ο κίνδυνος από τη θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 x ULN) κατά την έναρξη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητο μυϊκό πόνο, αδυναμία ή κράμπες, ιδιαίτερα αν συνοδεύονται από κακουχία ή πυρετό. Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης (CK). Εάν τα επίπεδα της CK είναι σαφώς αυξημένα (>5 x ULN) ή τα συμπτώματα από το μυϊκό σύστημα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι ≤ 5 x ULN). Εάν τα συμπτώματα παρέλθουν και τα επίπεδα CK υποχωρήσουν στις φυσιολογικές τιμές, τότε μπορεί να εξετασθεί η επανέναρξη της ροσουβαστατίνης ή εναλλακτικού αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Μέτρηση των επιπέδων CK, ως εξέταση ρουτίνας, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν δικαιολογείται.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές επαγόμενης από το ανοσοποιητικό σύστημα νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης. Η επαγόμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) χαρακτηρίζεται κλινικά από εγγύς μυϊκή αδυναμία και αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης στον ορό, που επιμένουν ανεξάρτητα από τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Σε κλινικές μελέτες, σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη συγχρόνως με κάποια άλλη αγωγή δεν υπήρξαν ενδείξεις αυξημένων επιδράσεων στους σκελετικούς μυς. Εντούτοις, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας και μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς HMG-CoA αναγωγής μαζί με παράγωγα ινικού οξέος, συμπεριλαμβανομένων της γεμφιβροζιλής, κυκλοσπορίνης, του νικοτινικού οξέος, των αντιμυκητιασικών τύπου -αζολών, των αναστολέων πρωτεάσης και των μακρολιδικών αντιβιοτικών.

Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Συνεπώς ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζιλής δε συνιστάται. Το όφελος από την περαιτέρω μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση της ροσουβαστατίνης με φμπράτες ή νιασίνη πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου από τους συνδυασμούς αυτούς. Η δόση των 40 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Το Zenon δεν πρέπει να χορηγείται σε κανέναν ασθενή με οξεία, σοβαρή κατάσταση που υποδηλώνει μυοπάθεια ή που προδιαθέτει σε ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας, ως επακόλουθο ραβδομύωσης (π.χ. σήψη, υπόταση, μείζων χειρουργική επέμβαση, τραύμα, σοβαρές μεταβολικές, ενδοκρινολογικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή μη-ελεγχόμενοι σπασμοί).

Επιδράσεις στο ήπαρ

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη με στατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις (≥ 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο ULN) των τρανσαμινασών.

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και

στους 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που υπερβαίνουν το τριπλάσιο της ανώτατης φυσιολογικής τιμής, η χορήγηση της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να διακόπτεται ή η δόση να μειώνεται. Η συχνότητα αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται κυρίως σε αύξηση των τρανσαμινασών) κατά την χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία ως επακόλουθο υποθυρεοειδισμού ή νεφρωσικού συνδρόμου, η υποκείμενη νόσος θα πρέπει να θεραπευτεί πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

Το Zenon 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).

Ηπατική νόσος και αλκοόλ

Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η ροσουβαστατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες αλκοόλ ή / και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Η πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick), και είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, συγκεκριμένα 40 mg, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν παροδική ή διαλείπουσα. Η πρωτεϊνουρία δεν έδειξε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων κατά την χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μία εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνήθους παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δόση των 40 mg.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγει ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η επίσημη φροντίδα του διαβήτη είναι κατάλληλη. Αυτός ο κίνδυνος, όμως, αντισταθμίζεται από τη μείωση σε αγγειακό κίνδυνο με στατίνες και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να αποτελέσει λόγο για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 με 6,9 mmol/l, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά και βιοχημικά, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Στην μελέτη JUPITER η συνολική αναφερόμενη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη ήταν 2,8% για τη ροσουβαστατίνη και 2,3% για το εικονικό φάρμακο, κυρίως σε ασθενείς με γλυκόζη νηστείας (5,6 με 6,9 mmol/L).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ειδικά σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Στα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και επιδείνωση της γενικότερης υγείας (κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ότι κάποιος ασθενής έχει εμφανίσει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται.

Αναστολείς πρωτεασών

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα που έλαβαν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεασών σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται τόσο το όφελος της μείωσης των

λιπιδίων με τη χρήση του Zenon σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών καθώς και το ενδεχόμενο για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και την τιτλοποίηση δόσεων της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεασών.

Η συγχορήγηση με κάποιους από τους αναστολείς πρωτεασών δεν συνιστάται εκτός εάν ρυθμίζεται η δόση της ροσουβαστατίνης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5)

Φιβράτες

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

Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε ασθενή που λαμβάνει Zenon και φαινοφιβράτη, συνιστανται να γίνονται εξετάσεις της χοληδόχου κύστης και να διακόπτεται αυτή η θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Αντιπηκτικά

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

Φουσιδικό οξύ

Το Zenon δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με σκευάσματα φουσιδικού οξέος για συστηματική χορήγηση ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με το φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται ουσιώδης, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακοπεί σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Υπήρξαν αναφορές ραβδομύολυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (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 περιστάσεις, στις οποίες απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για ταυτόχρονη χορήγηση του Zenon και του φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνον για κάθε περίπτωση χωριστά υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Φυλή

Φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν αύξηση στην έκθεση σε Ασιάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Zenon δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Το Zenon περιέχει μονοϋδρική λακτόζη και νάτριο

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμοί που αντενδείκνυται:

Κυκλοσπορίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση του Zenon με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται λόγω της ροσουβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.3). Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με ροσουβαστατίνη και κυκλοσπορίνη, οι τιμές AUC της ροσουβαστατίνης ήταν κατά μέσο όρο 7 φορές υψηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές (βλέπε πίνακα 1). Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν επηρέασε τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης >50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 ως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με ένα υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμπη από μία άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που ελάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες θεραπείες, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12- φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου που ελάμβανε 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 μόνο κυκλοσπορίνης. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορήγησης της εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται:

Φιβράτες και άλλα προϊόντα μείωσης των λιπιδίων: Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και εξετιμίμπη, οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό κίνδυνο χολολιθίασης και νόσου της χοληδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε ασθενή που λαμβάνει εξετιμίμπη και φαινοφιβράτη, συνιστάνται να γίνονται εξετάσεις της χοληδόχου κύστης και να διακόπτεται αυτή η θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζίλης αύξησε τις συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμπης (περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί.

Οι φιβράτες μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή με αποτέλεσμα την εμφάνιση χολολιθίασης. Σε κλινικές μελέτες σε ζώα, η εξετιμίμπη αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή της χοληδόχου κύστης, αλλά όχι σε όλα τα είδη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση της εξετιμίμπης.

Η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη επέφερε διπλασιασμό της C_{max} και της AUC της ροσουβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση τα δεδομένα από ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται σχετικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη φαινοφιβράτη, εντούτοις μπορεί να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Η γεμφιβροζίλη, η φαινοφιβράτη, άλλες φιβράτες και υπολιπιδαιμικές δόσεις (> ή ίσες με 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κάποιους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, πιθανώς γιατί μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται και ως μονοθεραπεία. Η δόση των 40 mg/10 mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χρήση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αναστολείς πρωτεασών: Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός, η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα της πρωτεάσης μπορεί να αυξήσει σημαντικά

την έκθεση στη ροσουβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 1). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και ενός προϊόντος συνδυασμού δύο αναστολέων πρωτεάσης (300 mg αταζαναβίρης / 100 mg ριτοναβίρης) σε υγιείς εθελοντές σχετίστηκε με μία κατά προσέγγιση τριπλάσια και επταπλάσια αύξηση στην AUC και την C_{max} της ροσουβαστατίνης, αντίστοιχα. Μπορεί να ληφθεί υπόψη, η ταυτόχρονη χρήση της ροσουβαστατίνης και ορισμένων συνδυασμών αναστολέων πρωτεάσης, μετά από προσεκτική εξέταση της προσαρμογής της δόσης της ροσουβαστατίνης με βάση την αναμενόμενη αύξηση της έκθεσης της ροσουβαστατίνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφορέα: Η ροσουβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα για ορισμένες πρωτεΐνες μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5 Πίνακα 1).

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 τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Επίσης βλ. παράγραφο 4.4.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450: Τα αποτελέσματα *in vitro* και *in vivo* μελετών δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη είναι «φτωχό» υπόστρωμα για αυτά τα ισοένζυμα. Συνεπώς δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να προέρχονται από τον μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης (αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) ή της κετοκοναζόλης (αναστολέας των CYP2A6 και CYP3A4).

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 φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 και 3A4 ή την N-ακετυλοτρανσφεράση.

Αντιόξινα: Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα μείωσε τον ρυθμό απορρόφησης της εξετιμίμπης αλλά δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης. Ο μειωμένος αυτός ρυθμός απορρόφησης δε θεωρείται κλινικά σημαντικός. Η ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με εναιώρημα αντιόξινου σκευάσματος που περιείχε υδροξείδιο του αργιλίου και του μαγνησίου, επέφερε μείωση της συγκέντρωσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά περίπου 50%. Η επίδραση αυτή μετριάστηκε όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη ροσουβαστατίνη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

Χολεστυραμίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) περίπου 55%. Η σταδιακή μείωση της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας

λιποπρωτεϊνών (LDL-C) λόγω της προσθήκης της εξετιμίμπης στη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιπηκτικά, Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ: Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν έχει σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και του χρόνου 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 στη θεραπεία με εξετιμίμπη προστέθηκε βαρφαρίνη ή φλουϊνδιόνη. Εάν το Zenon προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, κάποιο άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουϊνδιόνη, η Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, η έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη ή η ρύθμιση σε μεγαλύτερες δόσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη ή άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά) μπορεί να επιφέρει αύξηση στις τιμές του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR-International Normalised Ratio). Η διακοπή της ροσουβαστατίνης ή η ρύθμιση σε μικρότερες δόσεις μπορεί να επιφέρει μείωση των τιμών INR. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται κατάλληλος έλεγχος των τιμών INR.

Ερυθρομυκίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση ροσουβαστατίνης με ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μείωση κατά 20% της $AUC_{(0-1)}$ της ροσουβαστατίνης και κατά 30% της C_{max} . Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της κινητικότητας του εντέρου που προκαλείται από την ερυθρομυκίνη.

Από του στόματος αντισυλληπτική θεραπεία/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT): Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και ενός από του στόματος αντισυλληπτικού επέφερε αύξηση της AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και της νοργεστρέλης κατά 26% και 34%, αντίστοιχα. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αυτά τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα όταν επιλέγεται η δοσολογία των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για γυναίκες που λαμβάνουν ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και συνεπώς, μια παρόμοια επίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εντούτοις, ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε γυναίκες σε κλινικές μελέτες και έγινε καλά ανεκτός.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική των από στόματος αντισυλληπτικών (της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης).

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Βάσει των στοιχείων από εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διγοξίνη. Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης, κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Η σιμετιδίνη, όταν συγχορηγείται με εξετιμίμπη, δεν έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης.

Αλληλεπιδράσεις για τις οποίες απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της ροσουβαστατίνης (βλ. επίσης Πίνακα 1): Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση σε ροσουβαστατίνη, θα πρέπει να προσαρμόζονται οι δόσεις της ροσουβαστατίνης. Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να ρυθμιστεί έτσι ώστε η αναμενόμενη έκθεση της ροσουβαστατίνης να μην υπερβαίνει τα 40 mg ημερήσιας δόσης της ροσουβαστατίνης χωρίς αλληλεπίδραση φαρμάκων, για παράδειγμα, μια δόση 20 mg ροσουβαστατίνης με γεμφιβροζίλη (1,9 φορές αύξηση), και μια δόση 10 mg ροσουβαστατίνης με συνδυασμό ριτοναβίρης / αταζαναβίρης (3,1 φορές αύξηση).

Πίνακας 1. Επιδράσεις συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση ροσουβαστατίνης (AUC κατά φθίνουσα σειρά μεγέθους) βάσει δημοσιευμένων κλινικών μελετών

Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντων φαρμάκων	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή στην AUC*
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 μέρες	7,1 φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	3,1 φορές ↑
Ρεγοραφενίμπη 160 mg, OD, 14 μέρες	5 mg εφάπαξ δόση	3.8- φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 μέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, εφάπαξ δόση	2.7- φορές ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg/ παριταπρεβίρη 150 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD/ ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 μέρες	5 mg, εφάπαξ δόση	2.6- φορές ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ ελμπασβίρη 50 mg OD, 11 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	2.3- φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/ πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 μέρες	5 mg OD, 7 μέρες	2.2- φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg ως δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από 75 mg σε 24 ώρες	20 mg, εφάπαξ δόση	2 φορές ↑
Γεμφιβροζύλη 600 mg BID, 7 μέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 μέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,6 φορές ↑
Δαρουναβίρη 600 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 μέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5 φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 μέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,4 φορές ↑
Δρονεδαρόνη 400 mg BID	Μη διαθέσιμο	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5 μέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	**1,4 φορές ↑
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 μέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 μέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Σιλυμαρίνη 140 mg TID, 5 μέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	↔
Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 μέρες	10 mg, 7 ημέρες	↔
Ριφαμπίνη 450 mg OD, 7 μέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	↔
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 μέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	↔
Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	↔

Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg, εφάπαξ δόση	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	47% ↓

* Τα δεδομένα που δίνονται ως μεταβολή κατά x-φορές αντιπροσωπεύουν μια απλή αναλογία μεταξύ της συγχορήγησης και της ροσουβαστατίνης μόνο. Τα δεδομένα που δίνονται ως % μεταβολή αντιπροσωπεύουν την επί της εκατό (%) διαφορά σε σχέση μόνο με τη ροσουβαστατίνη. Η αύξηση σημειώνεται με το σύμβολο «↑», η καμία μεταβολή ως «↔» και η μείωση ως «↓».

** Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες αλληλεπιδράσεων σε διαφορετικές δόσεις ροσουβαστατίνης, ωστόσο ο πίνακας δείχνει τις πιο σημαντικές αναλογίες
OD = άπαξ ημερησίως, BID = δις ημερησίως, TID = τρεις φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Zenon αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό (βλέπε παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τη χρήση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε μελέτες σε ζώα για τη χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία δεν εμφανίστηκαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, του τοκετού ή την ανάπτυξη μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3).

Επειδή, η χοληστερόλη και άλλα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο ενδεχόμενος κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης κατά την κύηση υπερσχύει του οφέλους της θεραπείας. Μελέτες σε πειραματόζωα παρέχουν περιορισμένες ενδείξεις τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zenon, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Θηλασμός

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Στους αρουραίους η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε σχέση με την απέκκριση στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμπης ή της ροσουβαστατίνης στην γονιμότητα στους ανθρώπους. Η Εξετιμίμπη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, ενώ η ροσουβαστατίνη σε υψηλότερες δόσεις έδειξε τοξικότητα στους όρχεις σε πιθήκους και σκύλους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν προηγουμένως με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (εξετιμίμπη και ροσουβαστατίνη) μπορεί να είναι δυνητικά ανεπιθύμητες ενέργειες με το Zenon.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδων, χορηγήθηκε μόνο εξετιμίμπη 10 mg ημερησίως σε 2.396 ασθενείς, με μία στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή με φαινοφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης και του εικονικού φαρμάκου (placebo). Παρομοίως, το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ εξετιμίμπης και placebo.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τη ροσουβαστατίνη είναι γενικά ήπιες και παροδικές.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ποσοστό μικρότερο του 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη αποχώρησε εξαιτίας της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<u>Κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA</u>	<u>Συχνότητα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	σπάνιες	θρομβοπενία ²
	μη γνωστές	θρομβοπενία ⁵
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	σπάνιες	αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ²
	μη γνωστές	υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος) ⁵

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	συχνές	σακχαρώδης διαβήτης ^{1,2}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	όχι συχνές	μειωμένη όρεξη ³
Ψυχιατρικές διαταραχές	μη γνωστές	κατάθλιψη ^{2,5}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές	κεφαλαλγία ^{2,4} , ζάλη ²
	όχι συχνές	παραισθησία ⁴
	πολύ σπάνιες	πολυνευροπάθεια ² , απώλεια μνήμης ²
	μη γνωστές	περιφερική νευροπάθεια ² , διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των εφιαλτών) ² , ζάλη ⁵ , παραισθησία ⁵
Αγγειακές διαταραχές	όχι συχνές	έξαψη ³ , υπέρταση ³
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	όχι συχνές	βήχας ³
	μη γνωστές	βήχας ² , δύσπνοια ^{2,5}
Διαταραχές του γαστρεντερικού	συχνές	δυσκοιλιότητα ² , ναυτία ² , κοιλιακό άλγος ^{2,3} , διάρροια ³ , μετεωρισμός ³

	μη συχνές	δυσπεψία ³ , γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ³ , ναυτία ³ , ξηροστομία ⁴ , γαστρίτιδα ⁴
	σπάνιες	παγκρεατίτιδα ²
	μη γνωστές	διάρροια ² , παγκρεατίτιδα ⁵ , δυσκοιλιότητα ⁵
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	σπάνιες	ηπατικές τρανσαμινάσες αυξημένες ²
	πολύ σπάνιες	ίκτερος ² , ηπατίτιδα ²
	μη γνωστές	ηπατίτιδα ⁵ , χολολιθίαση ⁵ , χολοκυστίτιδα ⁵
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	όχι συχνές	κνησμός ^{2,4} , εξάνθημα ^{2,4} , κνίδωση ^{2,4}
	μη γνωστές	σύνδρομο Stevens- Johnson ² , πολύμορφο ερύθημα ⁵
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές	μυαλγία ^{2,4}
	μη συχνές	αρθραλγία ³ , μυϊκοί σπασμοί ³ ; αυχνεαλγία ³ , σφουαλγία ⁴ , μυϊκή αδυναμία ⁴ , πόνος στα άκρα ⁴

	σπάνιες	μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) ² , ραβδομύωση ² , σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ρήξη μυός
	πολύ σπάνιες	αρθραλγία ²
	μη γνωστές	νεκρωτική μυοπάθεια επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ² , διαταραχές τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης ² , μυαλγία ⁵ , μυοπάθεια/ραβδομύωση ⁵ (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	πολύ σπάνιες	αιματοουρία ²
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	πολύ σπάνιες	γυναικομαστία ²
Παρακλινικές εξετάσεις	συχνές	αυξημένη ALT και/ή AST ⁴
	όχι συχνές	αυξημένη ALT και/ή AST ³ , αυξημένη CPK του αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση, μη φυσιολογικές τιμές της ηπατικής λειτουργίας. ³
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	εξασθένιση ² , κόπωση ³
	όχι συχνές	θωρακικό άλγος ³ , πόνος ³ , εξασθένιση ⁴ , οίδημα περιφερικό ⁴
	μη γνωστές	οίδημα ² , εξασθένιση ⁵

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

² Προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών για τη ροσουβαστατίνη με βάση τα δεδομένα από κλινικές

μελέτες και εκτεταμένη εμπειρία μετά από την κυκλοφορία.

³ Μονοθεραπεία με εξετιμίμπη. Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη (N=2396) και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (N=1159).

⁴ Συγχορήγηση εξετιμίμπης με στατίνη. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με εξετιμίμπη που συγχορηγήθηκαν με στατίνη (N = 11308) και με μεγαλύτερη επίπτωση από ότι η στατίνη χορηγήθηκε μόνη της (N = 9361).

⁵ Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες της εξετιμίμπης, που αναφέρθηκαν στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (με ή χωρίς στατίνη).

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

Επιδράσεις στους νεφρούς: Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται με χρήση ταινιών (dipstick), και είναι κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Μεταβολές της πρωτεϊνουρίας από μηδέν ή ίχνη σε ++ ή περισσότερο κάποια στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας με 10 mg ή 20 mg ήταν <1% και περίπου 3% σε ασθενείς που έλαβαν 40 mg. Μια μικρή αύξηση (από μηδέν ή ίχνη σε +) παρατηρήθηκε με τη δόση των 20 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία ελαττώνεται ή εξαφανίζεται αυτόματα κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Η ανασκόπηση των δεδομένων κλινικών δοκιμών και η εμπειρία από την κυκλοφορία του προϊόντος μέχρι σήμερα δεν υποδηλώνουν ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ πρωτεϊνουρίας και οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη έχει παρατηρηθεί αιματουρία και τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η επίπτωση είναι μικρή.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη έχουν αναφερθεί επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, π.χ. μυαλγία, μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας) και σπάνια ραβδομύλυση με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, με όλες τις δόσεις και ιδιαίτερα με δόσεις > 20 mg. Δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα CK έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη. Στην πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ήπια, ασυμπτωματική και παροδική. Εάν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα (>5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατικές επιδράσεις: Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβε ροσουβαστατίνη παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στις τρανσαμινάσες. Στην πλειοψηφία τους τα περιστατικά αυτά ήταν ήπια, ασυμπτωματικά και παροδικά.

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

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακές τιμές

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας, η συχνότητα σημαντικών κλινικά αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST ≥ 3 X ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης (0,5%) και του εικονικού φαρμάκου (0,3%). Σε δοκιμές συγχορήγησης, η συχνότητα ήταν 1,3% για ασθενείς στους οποίους συγχορηγήθηκε

εξετιμίμψη με μία στατίνη και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με μία στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δε σχετίζονταν με χολόσταση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνεχιζόμενη θεραπεία. (Βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές, τιμές CPK >10 X ULN αναφέρθηκαν για 4 από τους 1.674 ασθενείς (0,2%) στους οποίους χορηγήθηκε μόνο εξετιμίμψη, έναντι 1 από τους 786 ασθενείς (0,1%) στους οποίους χορηγήθηκε placebo, και για 1 από 917 ασθενείς (0,1%) στους οποίους συγχρηγήθηκε εξετιμίμψη και μία στατίνη έναντι 4 από 929 ασθενείς (0,4%) στους οποίους χορηγήθηκε μόνο μία στατίνη. Δεν παρουσιάσθηκε επιπλέον μυοπάθεια ή ραβδομύλυση που να σχετίζεται με εξετιμίμψη σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (placebo ή μόνο μία στατίνη). (Βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ροσουβαστατίνη: Αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10xULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μία κλινική μελέτη 52 εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες. Από άλλες απόψεις, το προφίλ ασφάλειας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Εξετιμίμψη: Σε μία μελέτη που περιλάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγο οικογενή ή μη-οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 138), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT και/ή AST (≥ 3 X ULN, διαδοχικά) στο 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών στην ομάδα εξετιμίμψης σε σύγκριση με 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχαν αυξήσεις της CPK (≥ 10 X ULN). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας. Σε μία ξεχωριστή μελέτη που περιλάμβανε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT και/ή AST (≥ 3 X ULN, διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών στην ομάδα εξετιμίμψης/σιμβαστατίνης σε σύγκριση με 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία. Αντιστοίχως τα ποσοστά ήταν 2% (2 ασθενείς) και 0% όσον αφορά στην αύξηση της CPK (≥ 10 X ULN). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας. Αυτές οι δοκιμές δεν ήταν κατάλληλες για σύγκριση όσον αφορά σπάνιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

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

Εξετιμίμψη

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση της εξετιμίμψης 50 mg/ημέρα σε 15 υγιή άτομα έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία έως 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Στα ζώα δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ δόσεις χορηγούμενες από το στόμα των 5.000 mg/kg εξετιμίμψης σε αρουραίους και σε ποντίκια και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με εξετιμίμψη: οι περισσότερες δεν έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές.

Ροσουβαστατίνη

Πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και των επιπέδων κρεατινικής κινάσης (CK). Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της HMG CoA αναγωγής σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, ροσουβαστατίνη και εξετιμίμψη.

κωδικός ATC: C10BA06

Μηχανισμός δράσης:

Η χοληστερόλη πλάσματος προέρχεται από την εντερική απορρόφηση και την ενδογενή σύνθεση. Το Zenon περιέχει εξετιμίμψη και ροσουβαστατίνη, 2 συστατικά που μειώνουν τα λιπίδια με συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης. Το Zenon μειώνει την ολική χοληστερόλη (total-C), LDL-C, την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B), τα τριγλυκερίδια (TG), και την μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη (non-HDL-C), και αυξάνει υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλη (HDL-C) μέσω της διπλής αναστολής της απορρόφησης και της σύνθεσης της χοληστερόλης.

Εξετιμίμψη

Μηχανισμός δράσης

Η εξετιμίμψη αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Η εξετιμίμψη είναι ενεργή χορηγούμενη από το στόμα 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 εξετιμίμψης είναι ο μεταφορέας στερολών, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) που είναι υπεύθυνος για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, έχει τεκμηριωθεί ότι η αλλαγή στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα έχει ανάλογη συσχέτιση με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης-C και της LDL-C και αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα της HDL-C.

Η χορήγηση εξετιμίμπης με μια στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιστορικό συμβάντων ACS.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η εξετιμίμπη, είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχρηγούμενη με στατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), τη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B) και τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε τη χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων, 769 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που ήδη λάμβαναν μονοθεραπεία με στατίνη και δεν είχαν επιτύχει τον στόχο στη μείωση της LDL-C (2,6 έως 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 placebo επιπροσθέτως στην υπάρχουσα θεραπεία με στατίνη.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη, και που δε βρίσκονται στον στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~82%), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη, πέτυχαν τον στόχο LDL-C στο τέλος της μελέτης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν placebo, στο 72% και 19% αντιστοίχως. Οι αντίστοιχες μειώσεις της LDL-C ήταν σημαντικά διαφορετικές (25% και 4% για την εξετιμίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως). Επιπρόσθετα, η εξετιμίμπη προστιθέμενη στην τρέχουσα θεραπεία με στατίνη, μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την HDL-C, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η εξετιμίμπη ή το εικονικό φάρμακο προστιθέμενα στη θεραπεία με στατίνες μείωσαν κατά μέσο όρο την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 10% ή κατά 0% από την αρχική τιμή, αντιστοίχως.

Σε δύο διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, 12 εβδομάδων μελέτες σε 1.719 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, η εξετιμίμπη 10 mg μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C (13%), την LDL-C (19%), την Apo B (14%) και τα TG (8%) και αύξησε την HDL-C (3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπρόσθετα, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E, καμία επίδραση στον χρόνο προθρομβίνης και, όπως και άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, δεν επηρέασε την παραγωγή των στεροειδών ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων.

Ροσουβαστατίνη

Μηχανισμός δράσης

Η ροσουβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός και ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA

αναγωγής, η οποία αποτελεί το ένζυμο που ρυθμίζει την ταχύτητα μετατροπής του 3-υδροξυ-3 μεθυλ-γλουταρυλικού συνενζύμου A σε μεβαλονικό οξύ, μια πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης. Η κύρια περιοχή δράσης της ροσουβαστατίνης είναι το ήπαρ, το όργανο στόχος για τη μείωση της χοληστερόλης.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ροσουβαστατίνη ελαττώνει την αυξημένη LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Επίσης, μειώνει την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG και αυξάνει την Apo A-I (βλέπε Πίνακα 2). Η ροσουβαστατίνη επίσης ελαττώνει τα κλάσματα LDL-C/HDL-C, ολική C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C και ApoB/ApoA-I.

Πίνακας 2: Δοσολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου Πα και Πb) (προσαρμοσθείσα μέση % μεταβολή, σε σχέση με τις τιμές έναρξης)

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

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι εμφανές εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας και το 90% της μέγιστης ανταπόκρισης επιτυγχάνεται εντός 2 εβδομάδων. Η μέγιστη ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες και διατηρείται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ροσουβαστατίνη είναι αποτελεσματική σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαίμια, ανεξάρτητα από εθνικότητα, γένος ή ηλικία και σε ειδικούς πληθυσμούς όπως διαβητικοί, ή ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Από συγκεντρωτικά στοιχεία μελετών φάσης III η ροσουβαστατίνη αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία για την πλειοψηφία των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία τύπου Πα και Πb (μέση τιμή LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/l) όσον αφορά τους αναγνωρισμένους στόχους των κατευθυντήριων οδηγιών της European Atherosclerosis Society (EAS, 1998). Σε περίπου 80% των ασθενών που έλαβαν 10 mg επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/l).

Σε μια μεγάλη μελέτη, 435 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έλαβαν ροσουβαστατίνη από 20 mg έως 80 mg σύμφωνα με ένα σχεδιασμό υποχρεωτικής αύξησης της δόσης. Όλες οι δόσεις παρουσίασαν ευεργετική επίδραση στις λιπιδικές παραμέτρους και στους στόχους της θεραπείας. Μετά τη ρύθμιση σε ημερήσια δόση 40 mg (διάστημα θεραπείας 12 εβδομάδων) η LDL-C μειώθηκε κατά 53%. Σε 33% των ασθενών επιτεύχθηκαν οι στόχοι της EAS για τα επίπεδα LDL-C (<3 mmol/l).

Σε μία ανοιχτή μελέτη υποχρεωτικής τιλοποίησης, 42 ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αξιολογήθηκαν για την ανταπόκρισή τους σε δόσεις ροσουβαστατίνης 20 – 40 mg. Στο σύνολο του πληθυσμού, η μέση ελάττωση της LDL-C ήταν 22%.

Συνδυασμός ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης

Ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης με εξετιμίμπη 10 mg επέτρεψε μεγαλύτερες μειώσεις της LDL χοληστερόλης και επέτρεψε σε περισσότερους ασθενείς να επιτύχουν στόχους για την LDL χοληστερόλη. Αυτό έχει αποδειχθεί σε μια κλινική μελέτη με 469 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μόνο ροσουβαστατίνη ή σε συνδυασμό με εξετιμίβη για 6 εβδομάδες.

Ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης / εξετιμίμπης μείωσε τη χοληστερόλη LDL σημαντικά περισσότερο από τη ροσουβαστατίνη (3.4 mmol/l έναντι 2.8 mmol/l).

Άλλοι παράγοντες του λιπιδαιμικού/λιποπρωτεϊνικού προφίλ ήταν επίσης σημαντικά ($p < 0,001$) βελτιωμένοι με ροσουβαστατίνη/εξετιμίμπη. Γενικά, και οι δύο θεραπείες ήταν καλά ανεκτές.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων κλινική μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης (10 mg) που προστέθηκε σε σταθερή θεραπεία με ροσουβαστατίνη έναντι της αύξησης της τιτλοδότησης από 5 σε 10 mg και από 10 σε 20 mg.

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 440 άτομα με μέτρια υψηλό / υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας καρδιακής νόσου με επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) υψηλότερα από τις συστάσεις της επιτροπής του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη σε ενήλικες (< 100 mg / dl για μέτρια υψηλού / υψηλού κινδύνου άτομα χωρίς αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο ή < 70 mg / dl για υψηλού κινδύνου άτομα με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο).

Τα συγκεντρωτικά στοιχεία έδειξαν ότι η εξετιμίβη που προστέθηκε σε σταθερή δόση ροσουβαστατίνης 5 mg ή 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 21%. Αντίθετα, ο διπλασιασμός της ροσουβαστατίνης σε 10 mg ή 20 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 5,7%.

Μεμονωμένα, η εξετιμίβη με 5 mg ροσουβαστατίνης μείωσαν την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ότι έκανε η ροσουβαστατίνη 10 mg και η εξετιμίβη με 10 mg ροσουβαστατίνης μείωσαν την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ό, τι η ροσουβαστατίνη 20 mg.

Συγκριτικά με την αύξηση της τιτλοποίησης της ροσουβαστατίνης, η προσθήκη της εξετιμίμπης πέτυχε σημαντικά υψηλότερη επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης < 70 ή < 100 mg / dl και < 70 mg / dl σε όλα τα άτομα· πέτυχε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στην ολική χοληστερόλη, της non-HDL και την απολιποπρωτεΐνη Β· και είχε παρόμοια αποτελέσματα σε άλλες λιπιδαιμικές παραμέτρους. Συμπερασματικά, σε σύγκριση με τον διπλασιασμό της δόσης της ροσουβαστατίνης με αύξηση της τιτλοποίησης, η εξετιμίμπη 10 mg που προστέθηκε σε σταθερή δόση 5 ή 10 mg ροσουβαστατίνης, επέφερε μεγαλύτερες βελτιώσεις σε πολλές λιπιδαιμικές παραμέτρους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων παραιτήθηκε από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Zenon σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της αυξημένης χοληστερόλης (βλ. Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο

συστατικών αυτού του προϊόντος σταθερού συνδυασμού.

Οι μέσες τιμές AUC και C_{max} για τη συνολική εξετιμίβη και τη ροσουβαστατίνη δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των ομάδων μονοθεραπείας και συγχορήγησης ροσουβαστατίνης 10 mg και εξετιμίβη 10 mg.

Απορρόφηση

Εξετιμίβη

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά) δεν έχουν επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης εξετιμίβης, όταν χορηγήθηκε ως εξετιμίβη 10 mg δισκία. Η εξετιμίβη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Ροσουβαστατίνη

Τα μέγιστα επίπεδα της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 5 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 20%.

Κατανομή

Εξετιμίβη

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

Ροσουβαστατίνη

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

Βιομετασχηματισμός

Εξετιμίβη

Η εξετιμίβη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύνδεσης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (μία αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίβη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίβης 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 εξετιμίβη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίβης απεκκρίνονται αργά από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίβης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίβης είναι περίπου 22 ώρες.

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό (περίπου 10%). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* με χρήση ανθρώπινων ηπατοκυττάρων, υποδηλώνουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι φτωχό υπόστρωμα του μεταβολισμού που βασίζεται στο κυτόχρωμα P450. Το CYP2C9 ήταν το κυρίως ισoenζυμο που εμπλέκεται, ενώ τα 2C19, 3A4 και 2D6 εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Οι κύριοι μεταβολίτες που προσδιορίζονται είναι ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης και οι λακτονικοί μεταβολίτες. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης είναι κατά περίπου 50% λιγότερο δραστικός από την ροσουβαστατίνη, ενώ η λακτονική μορφή θεωρείται κλινικά ανενεργή. Η ροσουβαστατίνη ευθύνεται για περισσότερο από το 90% της ανασταλτικής δραστικότητας της κυκλοφορούσης στο αίμα HMG CoA αναγωγής.

Αποβολή

Εξετιμίμπη

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

Ροσουβαστατίνη

Περίπου 90% της δόσης της ροσουβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα κόπρανα (αποτελούμενη από προσροφημένη και μη δραστική ουσία) και το υπόλοιπο ποσοστό αποβάλλεται στα ούρα. Ποσοστό περίπου 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της ροσουβαστατίνης από το πλάσμα είναι 19 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης δεν αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Η μέση γεωμετρική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 50 λίτρα/ώρα (συντελεστής μεταβλητότητας 21,7%). Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, η πρόσληψη της ροσουβαστατίνης από το ήπαρ εμπλέκει τον μεμβρανικό μεταφορέα OATP-C. Ο μεταφορέας αυτός είναι σημαντικός για την ηπατική απέκκριση της ροσουβαστατίνης.

Γραμμικότητα: Η συστηματική έκθεση στη ροσουβαστατίνη αυξάνει αναλογικά με τη δόση. Δεν υπάρχουν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις.

Ειδικοί Πληθυσμοί:

Ηπατική δυσλειτουργία

Εξετιμίμπη

Μετά από μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg, η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολόγηση 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 τιμή AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές την ημέρα 1 και ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (βαθμολόγηση Child-Pugh score >9) ηπατική δυσλειτουργία, η εξετιμίμπη δε

συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ροσουβαστατίνη

Σε μία μελέτη σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία δεν υπήρξαν στοιχεία αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 7 και μικρότερη. Εντούτοις, δύο περιστατικά με βαθμολόγηση 8 και 9 κατά Child-Pugh παρουσίασαν αύξηση στη συστηματική έκθεση τουλάχιστον διπλάσια σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερους βαθμούς Child-Pugh. Δεν υπάρχει εμπειρία σε άτομα με βαθμολόγηση Child-Pugh 9 και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Εξετιμίμψη

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμψης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση κάθαρση κρεατινίνης $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμψη αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές, σε σύγκριση με υγιή άτομα (n=9). Αυτό το αποτέλεσμα δεν εκτιμάται ως κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ένας επιπλέον ασθενής σ' αυτή τη μελέτη (μετά από μεταμόσχευση νεφρού και ο οποίος λάμβανε πολλαπλές δόσεις φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) είχε 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμψη.

Ροσουβαστατίνη

Σε μία μελέτη που έγινε σε άτομα με διαφορετικής βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της ροσουβαστατίνης ή του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα. Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) είχαν τριπλάσια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος και 9πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα πλάσματος της ροσουβαστατίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση ήταν περίπου 50% υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά των υγιών εθελοντών.

Ηλικία και Φύλο

Εξετιμίμψη

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμψης ήταν 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (>65 ετών) από ό,τι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και νέων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμψη. Επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμψης ήταν ελαφρά μεγαλύτερες (περίπου 20%) στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.

Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία με εξετιμίμψη. Γι' αυτό δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου.

Ροσουβαστατίνη

Δεν παρουσιάστηκε σχετική επίδραση κλινικής σημασίας της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εξετιμίμπη

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμπης είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών ηλικίας ≥ 6 ετών και ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 6 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με HoFH, HeFH ή σιτοστερολαιμία.

Ροσουβαστατίνη

Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη ως δισκία) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10-17 ή 6-17 ετών (214 ασθενείς συνολικά) έδειξαν ότι η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να είναι συγκρίσιμη ή μικρότερη σχετικά με την έκθεση στους ενήλικους ασθενείς. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη σχετικά με την δόση και τον χρόνο σε περίοδο 2 ετών.

Φυλή

Ροσουβαστατίνη

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν σχεδόν διπλασιασμό της μέσης AUC και της C_{max} στους Ασιάτες (Ιάπωνες, Κινέζους, Φιλιπινέζους, Βιετναμέζους και Κορεάτες) σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ασιάτες – Ινδοί παρουσιάζουν περίπου 1,3 φορά αύξηση στην μέση AUC και C_{max}. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στα φαρμακοκινητικά δεδομένα μεταξύ Καυκασίων και Μαύρης Φυλής.

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Ροσουβαστατίνη

Η διάθεση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες μεταφορείς OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με SLCO1B1 (OATP1B1) και/ή ABCG2 (BCRP) γενετικούς πολυμορφισμούς υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Ατομικοί πολυμορφισμοί των SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) σε σύγκριση με τους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC γονότυπους. Αυτός ο ειδικός γονότυπος δεν αποδεικνύεται στην κλινική πρακτική, αλλά για τους ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι έχουν αυτά τα είδη των πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση του ροσουβαστατίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Εξετιμίμπη

Μελέτες σε ζώα για χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποιο όργανο στόχο για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για τέσσερις εβδομάδες εξετιμίμπη ($\geq 0,03$ mg/kg/ημέρα) η συγκέντρωση χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μία μελέτη ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης ή άλλες επιδράσεις του ήπατος και των χοληφόρων. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση της εξετιμίμπης.

Έλεγχοι καρκινογένεσης μακράς διάρκειας με την εξετιμίμπη ήταν αρνητικοί.

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

Ροσουβαστατίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ειδικά τεστ για την επίδραση στο hERG δεν έχουν αξιολογηθεί. Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης ήταν ως ακολούθως: Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ιστοπαθολογικές ηπατικές αλλαγές που οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σε μικρότερο ποσό με επιδράσεις στη χοληδόχο κύστη σε σκύλους αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπλέον, τοξικότητα στους όρχεις παρατηρήθηκε σε πιθήκους και σκύλους σε υψηλότερες δόσεις. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε αρουραίους, με μειωμένο αριθμό νεογνών στη γέννα, βάρος νεογνών της γέννας και επιβίωση των νεογνών, σε τοξικές δόσεις στη μητέρα, όπου η συστηματική έκθεση ήταν αρκετές φορές πολλαπλάσια των θεραπευτικών επιπέδων έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Zenon 10 mg/10 mg:

Πυρήνας:

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Ποβιδόνη

Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E-171)
Τάλκη

Zenon 20 mg/10 mg:

Πυρήνας:
Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Ποβιδόνη
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E-171)
Τάλκη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E-172)

Zenon 40 mg/10 mg:

Πυρήνας:
Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Ποβιδόνη
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E-171)
Τάλκη
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E-172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (blister) από OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, χάρτινο κουτί
Μεγέθη συσκευασίας: 10, 15, 30, 60, 90, 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα – Αθήνα
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}