

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Liporen 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Liporen 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Liporen 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Liporen 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Liporen 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10 mg εζετιμίμης.

Liporen 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10 mg εζετιμίμης.

Liporen 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10 mg εζετιμίμης.

Liporen 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ροσουβαστατίνης (ως ασβεστιούχος) και 10mg εζετιμίμης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Liporen 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg περιέχει 200,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 1,669 mg νατρίου.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Liporen 40 mg/10 mg περιέχει 205,9 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 1,669 mg νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Liporen 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 5” στη μια πλευρά.

Liporen 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία μπεζ χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 4” στη μια πλευρά.

Liporen 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 3” στη μια πλευρά.

Liporen 40 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία άσπρου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 10 mm περίπου και χαραγμένο το “EL 2” στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Το Liporen δεν είναι κατάλληλο για την έναρξη της αγωγής. Η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μόνον με τα επιμέρους συστατικά και η μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό δόσης στην κατάλληλη περιεκτικότητα είναι δυνατή μόνον μετά τον καθορισμό των κατάλληλων δόσεων.

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

Συγχορήγηση με σκευάσματα που δεσμεύουν τα χολικά οξέα

Το Liporen θα πρέπει να λαμβάνεται είτε ≥ 2 ώρες πριν είτε ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση σκευάσματος που δεσμεύει τα χολικά οξέα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Χρήση σε ηλικιωμένους

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min). Η δόση των 40 mg/10 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Φυλή

Σε άτομα από τη Ασία έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστηματική έκθεση σε ροσουβαστατίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg για ασθενείς με ασιατική καταγωγή. Το Liporen 40 mg/10 mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Γενετικοί πολυμορφισμοί

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

Δοσολογία σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για μυοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ροσουβαστατίνη 5 mg σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Το Liporen 40mg/10mg αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα διαφόρων μεταφορικών πρωτεϊνών (π.χ. OATP1B1 και BCRP). Ο κίνδυνος μυοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) είναι αυξημένος όταν το Liporen χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα λόγω των αλληλεπιδράσεων με αυτές τις μεταφορικές πρωτεΐνες (π.χ. η κυκλοσπορίνη και ορισμένοι αναστολείς πρωτεάσης, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών της ριτοναβίρης με την αταζαναβίρη, τη λοπιναβίρη και/ή την τιπραναβίρη. Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Όπου αυτό είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές φαρμακευτικές επιλογές και, εφόσον είναι απαραίτητο, να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Liporen. Σε περιπτώσεις όπου η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Liporen δεν μπορεί να αποφευχθεί, το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και οι προσαρμογές της δόσης της ροσουβαστατίνης θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Liporen θα πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως την ίδια ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο μαζί με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Το Liporen αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες (ροσουβαστατίνη, εξετιμίμπη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο, που συμπεριλαμβάνει ανεξήγητες, εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού και κάθε αύξηση των τρανσαμινασών ορού που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) (βλ. παράγραφο 4.4).
- στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και στις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6).
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η δόση των 40mg/10mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυοπάθεια/ραβδομυόλυση.

Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

- μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min)

- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με χρήση άλλου αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτης
- κατάχρηση αλκοόλ
- καταστάσεις, όπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων ροσουβαστατίνης του πλάσματος
- χορήγηση σε 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, σπανίως, ραβδομύολυση, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε όλες τις δόσεις και ιδίως σε δόσεις >20 mg. Όπως και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, το ποσοστό αναφοράς της ραβδομύολυσης που σχετίζεται με τη ροσουβαστατίνη κατά την χρήση του μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 40 mg.

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

Μέτρηση κρεατινικής κινάσης

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

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

Πριν από τη θεραπεία

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

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμό
- προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης ή φιβράτη
- κατάχρηση οινόπνευματος
- ηλικία >70 ετών
- καταστάσεις όπου ενδέχεται να επέλθει αύξηση στα επίπεδα στο πλάσμα (βλ. Παράγραφο 4.2, 4.5 και 5.2).
- ταυτόχρονη χρήση φιβρατών.

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

Στη διάρκεια της θεραπείας

Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, αδυναμία ή κράμπες αμέσως, ιδίως εάν σχετίζονται με αίσθημα κακουχίας ή πυρετό. Τα επίπεδα της CK θα πρέπει να μετρώνται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα ($>5xULN$) ή εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία (ακόμη και εάν τα επίπεδα της CK είναι $\leq 5xULN$). 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. Δεν δικαιολογείται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων CK σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

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

Σε κλινικές μελέτες δεν υπήρχαν στοιχεία αυξημένης επίδρασης σε σκελετικούς μύες στον μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δόση ροσουβαστατίνης ταυτόχρονα με κάποια άλλη αγωγή. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί αύξηση στην επίπτωση της μυοσίτιδας και της μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μαζί με παράγωγα του ινικού οξέος συμπεριλαμβανομένης της γεμφιβροζιλής, κυκλοσπορίνης, αντιμυκητιασικών αζόλης, αναστολέων πρωτεάσης και μακρολιδικών αντιβιοτικών. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Συνεπώς, ο συνδυασμός του Liporen και της γεμφιβροζιλής δεν συνιστάται. Το όφελος περαιτέρω μεταβολών στα επίπεδα των λιπιδίων από τη συνδυασμένη χρήση του Liporen με τις φιβράτες θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων αυτών των συνδυασμών. Η δόση των 40 mg ροσουβαστατίνης αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.8).

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

Επιδράσεις στο ήπαρ

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχωρήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμη μαζί με στατίνη, έχουν παρατηρηθεί διαδοχικές αυξήσεις τρανσαμινασών (≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]). Συνιστάται να διενεργούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη. Η ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών στον ορό είναι μεγαλύτερο από 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Το ποσοστό αναφοράς των σοβαρών ηπατικών συμβαμάτων (που συνίσταται κυρίως σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών) κατά την χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερη στη δόση των 40 mg.

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

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

Ηπατική νόσος και αλκοόλ

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

Επιδράσεις στους νεφρούς

Πρωτεϊνουρία, που ανιχνεύεται μέσω εξέτασης με dipstick και κυρίως σωληναριακής προέλευσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις ροσουβαστατίνης, ιδίως 40 mg, όπου ήταν παροδική ή διαλείπουσα στις περισσότερες περιπτώσεις. Η πρωτεϊνουρία δεν έχει καταδειχθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα οξείας ή επιδεινούμενης νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.8). Το ποσοστό αναφοράς σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων μετά την κυκλοφορία είναι υψηλότερη στη δόση των 40 mg. Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται στα

πλαίσια των περιοδικών ελέγχων των ασθενών που λαμβάνουν δόση 40 mg.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

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

Σακχαρώδης διαβήτης

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

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

Αντιπηκτικά

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

Κυκλοσπορίνη: Βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5.

Φιβράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης σε συγχορήγηση με φιβράτες δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει Liporen και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται διερευνητικές εξετάσεις στη χοληδόχο κύστη και η θεραπεία αυτή θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Φουσιδικό οξύ

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

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

Αναστολείς πρωτεάσης

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συστημική έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε άτομα που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη ταυτόχρονα με διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος στη μείωση των λιπιδίων από τη χρήση του Liporen σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης και η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα κατά την έναρξη και την προς τα πάνω τιτλοποίηση της δόσης της ροσουβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Η ταυτόχρονη

χρήση με ορισμένους αναστολείς πρωτεάσης δεν συστήνεται εκτός και εάν προσαρμοσθεί η δόση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Φυλή

Μελέτες φαρμακοκινητικής της ροσουβαστατίνης υποδεικνύουν αύξηση της έκθεσης σε άτομα με ασιατική προέλευση σε σύγκριση με άτομα καυκάσιας προέλευσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Το Liporen περιέχει λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας στη λακτάση ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Liporen περιέχει νάτριο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείξεις

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

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

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

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

Αναστολείς μεταφορικής πρωτεΐνης: Η ροσουβαστατίνη είναι υπόστρωμα για ορισμένες μεταφορικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Liporen με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς

αυτών των μεταφορικών πρωτεϊνών ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. Παραγράφους 4.2, 4.4 και Πίνακα στην 4.5).

Γεμφιβροζίλη και άλλα προϊόντα μείωσης λιπιδίων: Η ταυτόχρονη χρήση ροσουβαστατίνης και γεμφιβροζίλης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και της AUC της ροσουβαστατίνης κατά 2 φορές (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης αύξησε σε μέτριο βαθμό τις συγκεντρώσεις συνολικής εξετιμίμπης (περίπου 1,7 φορές). Βάσει δεδομένων από συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν αναμένεται σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ ροσουβαστατίνης και φαινοφιβράτης, ωστόσο ενδέχεται να υπάρξει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης αύξησε σε μέτριο βαθμό τις συγκεντρώσεις συνολικής εξετιμίμπης (περίπου 1,5 φορές).

Η φαινοφιβράτη και οι λοιπές φιβράτες αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, πιθανόν διότι μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνες τους.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και εξετιμίμπη, οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό κίνδυνο χολολιθίασης και πάθησης στη χοληδόχο κύστη (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει εξετιμίμπη και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται διερευνητικές εξετάσεις στη χοληδόχο κύστη και η θεραπεία αυτή θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί. Οι φιβράτες ενδέχεται να αυξήσουν την απέκκριση χοληστερόλης στη χολή, προκαλώντας χολολιθίαση. Σε μελέτες σε ζώα, η εξετιμίμπη ορισμένες φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή, αλλά όχι σε όλα τα είδη (βλ. παράγραφο 5.3). Κίνδυνος λιθογένεσης σχετιζόμενος με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η χορήγηση δόσης 40mg/10mg αντενδείκνυται με ταυτόχρονη χορήγηση φιβράτης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης ενδέχεται να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση του συστημικού φουσιδικού οξέος με τις στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός ή φαρμακοκινητικός ή και τα δύο) παραμένει άγνωστος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύωσης (ορισμένες από τις οποίες οδήγησαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με συστημικό φουσιδικό οξύ είναι αναγκαία, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

Λοιπές αλληλεπιδράσεις

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Εξετιμίμη/ροσουβαστατίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης και 10 mg εξετιμίμης είχε ως αποτέλεσμα 1,2 φορές αύξηση της AUC της ροσουβαστατίνης σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα (βλ. Πίνακα παρακάτω). Δεν μπορεί να αποκλειστεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της εξετιμίμης (βλ. Παράγραφο 4.4).

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

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

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

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

Δοσολογικό σχήμα αλληλεπιδρώντος φαρμάκου	Δοσολογικό σχήμα ροσουβαστατίνης	Μεταβολή της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC) της ροσουβαστατίνης*
Κυκλοσπορίνη 75 mg BID έως 200 mg BID, 6 μήνες	10 mg OD, 10 ημέρες	7,1 φορές ↑
Ρεγοραφενίμη 160 mg, OD, 14 ημέρες	5 mg, μονή δόση	3,8 φορές ↑
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg OD, 8 ημέρες	10 mg, μονή δόση	3,1 φορές ↑
Σιμεπρεβίρη 150 mg OD, 7 ημέρες	10 mg, μονή δόση	2,8 φορές ↑
Βελπατασβίρη 100 mg OD	10 mg, μονή δόση	2,7-φορές ↑
Ομπιτασβίρη 25 mg/ παριταπρεβίρη 150 mg/ Ριτοναβίρη 100 mg OD/ ντασαμπουβίρη 400 mg BID, 14 ημέρες	5 mg, μονή δόση	2,6-φορές ↑
Γραζοπρεβίρη 200 mg/ ελμπασβίρη 50mg OD, 11 ημέρες	10 mg, μονή δόση	2,3-φορές ↑
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg/ πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	5 mg OD, 7 ημερών	2,2-φορές ↑
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 17 ημέρες	20 mg OD, 7 ημέρες	2,1 φορές ↑
Κλοπιδογρέλη 300 mg δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 75 mg σε 24 ώρες	20 mg, μονή δόση	2 φορές ↑
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	1,9 φορές ↑
Ελτρομβοπάγη 75 mg OD, 5 ημέρες	10 mg, μονή δόση	1,6 φορές ↑
Δαρουναβίρη 600 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 7 ημέρες	10 mg OD, 7 ημέρες	1,5 φορές ↑
Τιπραναβίρη 500 mg/ριτοναβίρη 200 mg BID, 11 ημέρες	10 mg, μονή δόση	1,4 φορές ↑
Δρонеδαρόνη 400 mg BID	Δεν διατίθεται	1,4 φορές ↑
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 5	10 mg, μονή δόση	1,4 φορές ↑**

ημέρες		
Εξετιμίμπη 10 mg OD, 14 ημέρες	10 mg OD, 14 ημέρες	**1,2 φορές ↑
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg BID, 8 ημέρες	10 mg, μονή δόση	↔
Αλεγλιταζάρη 0,3 mg, 7 ημέρες	40 mg, 7 ημέρες	↔
Σιλυμαρίνη 140 mg TID, 5 ημέρες	10 mg, μονή δόση	↔
Φαινοφιβράτη 67 mg TID, 7 ημέρες	10 mg, 7 ημέρες	↔
Ριφαμπικίνη 450 mg OD, 7 ημέρες	20 mg, μονή δόση	↔
Κετοκοναζόλη 200 mg BID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	↔
Φλουκοναζόλη 200 mg OD, 11 ημέρες	80 mg, μονή δόση	↔
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	80 mg, μονή δόση	20% ↓
Βαϊκαλίνη 50 mg TID, 14 ημέρες	20 mg, μονή δόση	47% ↓

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

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Liporen αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Εγκυμοσύνη

Ροσουβαστατίνη:

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

Εξετιμίμπη:

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από τη χρήση εξετιμίμπης στις έγκυες γυναίκες.

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

Θηλασμός

Ροσουβαστατίνη:

Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα στους επίμους. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της ροσουβαστατίνης στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξετιμίμψη:

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

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμψης ή της ροσουβαστατίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η εξετιμίμψη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων επίμυων, η ροσουβαστατίνη σε υψηλότερες δόσεις έδειξε τοξικότητα των όρχεων σε πιθήκους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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

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

Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατατάσσονται ως ακολούθως: Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ²		υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης, αναφυλαξίας και αγγειοοιδήματος) ⁵
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	σακχαρώδης διαβήτης ^{1, 2}				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		μειωμένη όρεξη ³			
Ψυχιατρικές διαταραχές					κατάθλιψη ^{2,5}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία ^{2, 4} , ζάλη ²	παραισθησία ⁴		πολυνευροπάθεια ² , απώλεια μνήμης ²	περιφερική νευροπάθεια ² διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβάνεται αιπνία και εφιάλτες) ² ζάλη ⁵ , παραισθησία ⁵
Αγγειακές διαταραχές		εξάψεις ³ , υπέρταση ³			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		βήχας ³			βήχας ² , δύσπνοια ^{2,5}
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσκοιλότητα ² , ναυτία ² , κοιλιακό άλγος ^{2,3} διάρροια ³ , μετεωρισμός ³	δυσπεψία ³ , νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ³ , ναυτία ³ ξηροστομία ⁴ , γαστρίτιδα	παγκρεατίτιδα ²		διάρροια ² παγκρεατίτιδα ⁵ , δυσκοιλότητα ⁵
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες ²	ίκτερος ² , ηπατίτιδα ²	ηπατίτιδα ⁵ , χολολιθίαση ⁵ , χολοκυστίτιδα ⁵
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός ^{2,4} , εξάνθημα ^{2,4} , κνίδωση ^{2,4}			σύνδρομο Stevens-Johnson ² πολύμορφο ερύθημα ⁵
Διαταραχές του μυοσκελετικού	μυαλγία ^{2,4}	αρθραλγία ³ , μυϊκοί σπασμοί ³ ,	μυοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης)	αρθραλγία ²	ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική

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

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

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

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

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

⁵ Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις εξετιμίμητης, αναφερόμενες κατά την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία (με ή χωρίς στατίνη).

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

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

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

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

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

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

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

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

Εργαστηριακές τιμές

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ροσουβαστατίνη:

Παρατηρήθηκαν συχνότερες αυξήσεις της κρεατινικής κινάσης >10xULN και μυϊκά συμπτώματα έπειτα από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα σε μία κλινική δοκιμή διάρκειας 52

εβδομάδων σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με ενήλικες. Κατά τα άλλα, το προφίλ ασφαλείας της ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοιο στα παιδιά και τους εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Εξετιμίμψη:

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων

Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

ή

στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες της Κύπρου, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.phs.gov.cy/phs

Fax: +357 22608649.

4.9 Υπερδοσολογία

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

Εξετιμίμψη

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

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ηπατικής λειτουργίας και CK. Η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να προσδώσει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Το Liporen περιέχει εξετιμίμη και ροσουβαστατίνη, δυο δραστικές ουσίες που χαμηλώνουν τα επίπεδα λιπιδίων με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης. Το Liporen μειώνει τα αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (total-C), LDL-C, απολιποπρωτεΐνης Β (Apo B), τριγλυκεριδίων (TG) και χοληστερόλης μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (non-HDL-C) και αυξάνει την χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C) μέσω διπλής αναστολής της απορρόφησης και της σύνθεσης της χοληστερόλης.

Ροσουβαστατίνη

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

Εξετιμίμη

Μηχανισμός δράσης

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

Η εξετιμίμη εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση στην παροχή εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μαζί αυτοί οι

διακριτοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματική δράση για τη μείωση της χοληστερόλης. Σε κλινική μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εξετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο κατά 54%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ποικίλει άμεσα σε σχέση με το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης και αντίστροφα σε σχέση με το επίπεδο της HDL-χοληστερόλης. Η χορήγηση εξετιμίμπης μαζί με στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ).

Συγχορήγηση ροσουβαστατίνης-εξετιμίμπης

Κλινική αποτελεσματικότητα

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

Μεμονωμένα, η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 5 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ό,τι η ροσουβαστατίνη 10 mg (12,3% διαφορά, p<0,001) και η εξετιμίμπη συν ροσουβαστατίνη 10 mg μείωσε την LDL χοληστερόλη περισσότερο από ό,τι η ροσουβαστατίνη 20 mg (17,5% διαφορά, p<0,001).

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνδυασμένη θεραπεία ροσουβαστατίνης και εξετιμίμπης

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

Ροσουβαστατίνη

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

Κατανομή: Η ροσουβαστατίνη απορροφάται εκτεταμένα στο ήπαρ, το οποίο είναι το κύριο σημείο σύνθεσης της χοληστερόλης και της κάθαρσης της LDL-χοληστερόλης. Ο όγκος κατανομής της ροσουβαστατίνης είναι κατά προσέγγιση 134 L. Περίπου το 90% της ροσουβαστατίνης δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη.

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

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

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

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο: Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας ή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης σε ενήλικες. Η έκθεση σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ήταν παρόμοια με αυτήν των ενήλικων ασθενών με δυσλιπιδαιμία (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» παρακάτω).

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε μία μελέτη σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, η ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος δεν είχε καμία επίδραση στη συγκέντρωση ροσουβαστατίνης στο πλάσμα ή στον N-απομεθυλο- μεταβολίτη. Τα άτομα με σοβαρή δυσλειτουργία ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) είχαν αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα κατά 3 φορές και αύξηση της συγκέντρωσης

N-απομεθυλο- μεταβολίτη κατά 9 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Οι συγκεντρώσεις ροσουβαστατίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ήταν κατά 50% υψηλότερες σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές.

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

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

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Η διάθεση των αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης, εμπλέκει τις μεταφορικές πρωτεΐνες OATP1B1 και BCRP. Σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς SLCO1B1 (OATP1B1) και/ή ABCG2 (BCRP) υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη ροσουβαστατίνη. Οι μεμονωμένοι πολυμορφισμοί των SLCO1B1 c.521CC και ABCG2 c.421AA σχετίζονται με υψηλότερη έκθεση στη ροσουβαστατίνη (AUC) σε σύγκριση με τους γονότυπους SLCO1B1 c.521TT ή ABCG2 c.421CC. Αυτός ο συγκεκριμένος προσδιορισμός γονότυπων δεν έχει καταδειχθεί στην κλινική πρακτική, αλλά για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν αυτούς τους συγκεκριμένους τύπους πολυμορφισμών, συνιστάται χαμηλότερη ημερήσια δόση Liporen.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

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

Εξετιμίμηση

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

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

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

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία: Έπειτα από μονή δόση 10 mg εξετιμίμης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ($n=8$, μέση κάθαρση κρεατινίνης $[CrCl] \leq 30$ ml/min/1,73m²), η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμη είχε αυξηθεί κατά περίπου 1,5 φορές, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ($n=9$). Αυτό το αποτέλεσμα δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

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

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες συγχρόνησης εξετιμίμης με στατίνες οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά τυπικά συσχετιζόμενες με τις στατίνες. Ορισμένες από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες από όσες παρατηρήθηκαν στη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό οφείλεται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της συγχωρηγούμενης θεραπείας. Δεν επήλθαν τέτοιες αλληλεπιδράσεις στις κλινικές μελέτες.

Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε επίμυες μόνον μετά την έκθεση σε δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους (περίπου 20 φορές το επίπεδο AUC για τις στατίνες και 500 έως 2.000 φορές το επίπεδο AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

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

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

Ροσουβαστατίνη: Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφαλείας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Δεν έχουν αξιολογηθεί συγκεκριμένες εξετάσεις για την επίδραση στο hERG. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά εμφανίστηκαν σε ζώα

σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης είχαν ως ακολούθως: σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές ηπατικές μεταβολές που πιθανόν να οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ροσουβαστατίνης σε ποντικούς, επίμυες και σε μικρότερο βαθμό με επίδραση στην χοληδόχο κύστη σε κύνες, αλλά όχι σε πιθήκους. Επιπροσθέτως, σε πιθήκους και κύνες παρατηρήθηκε τοξικότητα στους όρχεις σε μεγαλύτερες δόσεις. Η αναπαραγωγική τοξικότητα ήταν εμφανής σε επίμυες, με μειωμένους αριθμούς νεογνών ανά κύηση, βάρος νεογνών και επιβίωση νεογνών που παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις στη μητέρα, ενώ οι συστηματικές εκθέσεις ήταν υψηλότερες κατά αρκετές φορές άνω του επιπέδου θεραπευτικής έκθεσης.

Εξετιμίμψη: Οι μελέτες σε ζώα για τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμψης δεν κατέδειξαν όργανα στόχους για τοξική επίδραση. Σε κύνες που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμψη για τέσσερις εβδομάδες ($\geq 0,03$ mg/kg/ημέρα) η συγκέντρωση της χοληστερόλης στην χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μελέτη διάρκειας ενός έτους σε κύνες χορηγήθηκαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση χολολιθίασης ή άλλων επιδράσεων στο ήπαρ και στις χοληφόρους οδούς. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τους ανθρώπους παραμένει άγνωστη. Κίνδυνος λιθογένεσης σχετιζόμενος με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμψης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελόζη (E468)
Ποβιδόνη
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη 102
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο (E470)

Επικάλυψη δισκίου

Liporen 5mg/10mg – Opadry Yellow 02F220026 που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Τάλκης (E553b)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Liporen 10mg/10mg – Opadry Beige 02F270003 που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)
Τάλκης (E553b)

Liporen 20mg/10mg – VIVACOAT PC-2P-308 που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη 6 (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τάλκης (E553b)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Lipopen 10mg/10mg – Opadry White OY-L-28900 που αποτελείται από:

Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης ως προς τη θερμοκρασία. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες των 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες (blisters) OPA/Al/PVC//Al που συσκευάζονται σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην 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

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφ. Μαραθώνος 95, 19009, Πικέρμι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ