

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZONYLIA 10 mg/ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ZONYLIA 10 mg/ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ZONYLIA 10 mg/ 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ZONYLIA 10 mg/ 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ZONYLIA 10 mg/ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμη και 10 mg ατορβαστατίνη (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

ZONYLIA 10 mg/ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμη και 20 mg ατορβαστατίνη (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

ZONYLIA 10 mg/ 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμη και 40 mg ατορβαστατίνη (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

ZONYLIA 10 mg/ 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμη και 80 mg ατορβαστατίνη (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε 10 mg/ 10 mg δισκίου περιέχουν 2,74 mg λακτόζη.

Κάθε 10 mg/ 20 mg δισκίου περιέχουν 3,76 mg λακτόζη.

Κάθε 10 mg/ 40 mg δισκίου περιέχουν 5,81 mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

ZONYLIA 10 mg/ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διάμετρο περίπου 8.1mm

ZONYLIA 10 mg/ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διαστάσεις περίπου 11.6mm x 7.1 mm

ZONYLIA 10 mg/ 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, σε σχήμα καψακίου, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διαστάσεις περίπου 16.1mm x 6.1 mm

ZONYLIA 10 mg/ 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, επιμηκή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διαστάσεις περίπου 19.1mm x 7.6 mm

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το ZONYLIA ως συμπληρωματικό στη δίαιτα ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης για ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγη και ομόζυγη οικογενή και μη-οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία ήδη ελεγχόμενη με ατορβαστατίνη και εξετιμίμπη που χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια δοσολογία, ως ξεχωριστά προϊόντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η προτεινόμενη δόση του ZONYLIA είναι 1 δισκίο την ημέρα.

Η μέγιστη προτεινόμενη δόση του ZONYLIA είναι 10 mg / 80 mg την ημέρα.

Ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε κατάλληλη διατροφική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων και θα πρέπει να τη συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ZONYLIA.

Το ZONYLIA δεν είναι κατάλληλο για αρχική θεραπεία. Εάν κριθεί απαραίτητο, η έναρξη της θεραπείας ή η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνουν με τις επιμέρους μονοθεραπείες και αφού έχει ρυθμιστεί η κατάλληλη δοσολογία, είναι δυνατή η μετάβαση στο σταθερό συνδυασμό με την κατάλληλη δόση.

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZONYLIA σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το ZONYLIA δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh ≥ 7 , βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2). Το ZONYLIA αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δε απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Συγχορήγηση με ουσίες που δεσμεύουν τα χολικά οξέα

Η δόση του ZONYLIA θα πρέπει να χορηγείται είτε ≥ 2 ώρες πριν είτε ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση ουσιών που δεσμεύουν τα χολικά οξέα.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αντι-ιικούς παράγοντες ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη για την ηπατίτιδα C ή λετερμοβίρη για προφύλαξη από λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ταυτόχρονα με ατορβαστατίνη, η δόση της ατορβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5).

Δεν ενδείκνυται η χρήση του ZONYLIA σε ασθενείς που λαμβάνουν λετερμοβίρη συγχορηγούμενη με κυκλοσπορίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

Τρόπος χορήγησης

Το ZONYLIA χορηγείται από το στόμα. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται με μία επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό).

Το ZONYLIA μπορεί να χορηγηθεί ως μία εφάπαξ δόση σε οποιαδήποτε (αλλά κατά προτίμηση πάντα την ίδια) ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η θεραπεία με το ZONYLIA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Το ZONYLIA αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξιγήτα εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών που υπερβαίνουν 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και σε ασθενείς που θεραπεύονται με τα αντιικά της ηπατίτιδας C γκλεκαπρεβίρη / πιμπρεντασβίρης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια/Ραβδομύολυση

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

Η ατορβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ενδέχεται να επηρεάσει σε σπάνιες περιπτώσεις τους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια που μπορεί να εξελιχθούν σε ραβδομύολυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα κρεατινο-φωσφορικής-κινάσης (CPK) (>10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο ULN), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που ενδέχεται να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια. Έχουν υπάρξει πολύ σπάνια αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες.

Πριν τη θεραπεία

Το ZONYLIA θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύολυση. Θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων της κρεατινο-φωσφορικής-κινάσης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας στις ακόλουθες καταστάσεις:

- νεφρική δυσλειτουργία,
- υποθυρεοειδισμό,
- προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με μια στατίνη ή φιβράτη
- προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όπου καταναλώνονται σημαντικές ποσότητες αλκοόλ
- σε ηλικιωμένους (ηλικία>70 ετών), η αναγκαιότητα αυτής της μέτρησης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, σύμφωνα με την παρουσία άλλων παραγόντων προδιάθεσης για ραβδομύολυση
- καταστάσεις στις οποίες ενδέχεται να συμβεί μια αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα, όπως οι αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5) και οι ειδικοί πληθυσμοί συμπεριλαμβανομένων των γενετικών υποπληθυσμών (βλέπε παράγραφο 5.2)

Σε αυτές τις καταστάσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος της θεραπείας σε σχέση με το πιθανό όφελος, και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Εάν τα επίπεδα της κρεατινο-φωσφορικής-κινάσης CPK είναι ιδιαίτερα αυξημένα (>5 φορές x ULN) πριν την έναρξη, η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει.

Μέτρηση της κρεατινο-φωσφορικής-κινάσης

Η μέτρηση της κρεατινο-φωσφορικής-κινάσης (CPK) δεν θα πρέπει να γίνεται μετά από έντονη

άσκηση ή με την παρουσία οποιασδήποτε άλλης αιτίας αύξησης της CPK, καθώς αυτό καθιστά δύσκολη την ερμηνεία της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι ιδιαίτερα αυξημένα πριν από την έναρξη (>5 φορές x ULN), θα πρέπει να γίνεται ξανά μέτρηση των επιπέδων μετά από 5 έως 7 ημέρες ώστε να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Έλεγχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα μυϊκό πόνο, κράμπες, ή αδυναμία, ιδιαίτερα αν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό ή εάν τα μυϊκά σημεία και συμπτώματα επιμένουν μετά τη διακοπή του ZONYLIA.
- Εάν τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται κατά το διάστημα που ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με το ZONYLIA, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων της CPK. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικά αυξημένα (>5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα της CPK είναι αυξημένα έως ≤ 5 x ULN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με ZONYLIA ή έναρξη της αγωγής με ένα σκεύασμα που περιέχει άλλη στατίνη στη χαμηλότερη δόση και υπό στενή παρακολούθηση.
- Το ZONYLIA πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων CPK (>10 φορές x ULN), ή εάν υπάρχει διάγνωση ή υποψία ραβδομύωσης.

Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα προϊόντα

Λόγω του συστατικού ατορβαστατίνη του ZONYLIA, αυξάνεται ο κίνδυνος της ραβδομύωσης όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή οι πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρίνη, στριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, λετερμοβίρη και ορισμένοι HIV αναστολείς πρωτεασών, συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης κλπ). Ο κίνδυνος μυοπάθειας ενδέχεται επίσης να αυξηθεί με τη ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζίλης και άλλων παραγώγων ινικού οξέος, αντιικών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη, λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη), της ερυθρομυκίνης, νιασίνης ή εξετιμίμπης. Εάν είναι δυνατόν, εναλλακτικές (χωρίς αλληλεπίδραση) θεραπείες θα πρέπει να εξετάζονται στη θέση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περιπτώσεις στις οποίες η συγχρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το ZONYLIA είναι απαραίτητη, το όφελος και ο κίνδυνος από την ταυτόχρονη θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται μία χαμηλότερη μέγιστη δόση του ZONYLIA. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται μία μικρότερη δόση έναρξης του ZONYLIA και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το ZONYLIA δεν πρέπει να συγχρηγείται με μορφές φουσιδικού οξέος συστηματικής χρήσης ή μέσα σε 7 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας του φουσιδικού οξέος. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με στατίνη σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται να αναζητά άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου 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 σοβαρής λοίμωξης, η ανάγκη για ταυτόχρονη χορήγηση του ZONYLIA και του φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται εξατομικευμένα για κάθε περίπτωση χωριστά και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Ηπατικά ένζυμα

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη, έχουν παρατηρηθεί διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη θα πρέπει να κάνουν έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να ελέγχονται μέχρι να υποχωρήσουν οι μη φυσιολογικές τιμές. Εάν μια αύξηση των τρανσαμινασών μεγαλύτερη των 3 x ULN επιμένει, τότε συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή του ZONYLIA.

Το ZONYLIA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Το ZONYLIA δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, γιατί δεν είναι γνωστή η επίδραση της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Φιβράτες:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν χορηγείται με φιβράτες δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, δε συνιστάται ταυτόχρονη θεραπεία με το ZONYLIA (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κυκλοσπορίνη

Απαιτείται προσοχή στην έναρξη του ZONYLIA σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ZONYLIA και κυκλοσπορίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιπηκτικά

Εάν προστεθεί ZONYLIA στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή φλουινδιόνη, θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα το INR (International Normalised Ratio) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Πρόληψη Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

Σε μια post-hoc ανάλυση υποκατηγοριών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο (CHD) που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ο αυξημένος κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοτοπιώδους εμφράκτου κατά την εισαγωγή στην μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοτοπιώδους εμφράκτου, η αναλογία μεταξύ κινδύνου και οφέλους της ατορβαστατίνης 80 mg είναι αβέβαιη και ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι παρουσίασε

διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με τη στατίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να εμφανίσουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η κανονική αγωγή για διαβήτη είναι κατάλληλη.

Αυτός ο κίνδυνος αντισταθμίζεται ωστόσο από την μείωση των αγγειακών κινδύνων με στατίνες και επομένως δεν θα πρέπει να αποτελεί την αιτία για την διακοπή θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να εξετάζονται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Το ZONYLIA περιέχει λακτόζη

Τα 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg and 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης, ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το ZONYLIA περιέχει νάτριο.

Το ZONYLIA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, δηλαδή στην ουσία είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Πολλαπλοί μηχανισμοί ενδέχεται να συμβάλλουν σε πιθανές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης. Φάρμακα ή φυτικά προϊόντα που αναστέλλουν συγκεκριμένα ένζυμα (π.χ. CYP3A4) και/ή οδούς μεταφοράς (π.χ. OATP1B), ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομύωσης.

Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης όλων των συγχορηγούμενων φαρμάκων ώστε να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με την ατορβαστατίνη ή/και το ενδεχόμενο μεταβολών του ενζύμου ή του μεταφορέα καθώς και για πιθανές προσαρμογές στη δόση και τα δοσολογικά σχήματα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμη συγχορηγήθηκε με την ατορβαστατίνη.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο ZONYLIA

Εξετιμίμη

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

Χολεστυραμίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση AUC της συνολικής εξετιμίμης (εξετιμίμη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης) περίπου κατά 55 %. Η επιπρόσθετη μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) λόγω της προσθήκης εξετιμίμης στη χολεστυραμίνη ενδέχεται να μειωθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κυκλοσπορίνη: Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία εφάπαξ δόση εξετιμίμης 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εξετιμίμη σε σύγκριση με ένα υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμη από μία άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή

νεφρική ανεπάρκεια που λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλά άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12-φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταυτόχρονα λάμβαναν 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 στην 7η ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία μέση αύξηση 15% στην AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με μία εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνο. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορήγησης εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην έναρξη του ZONYLIA σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Θα πρέπει να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ZONYLIA και κυκλοσπορίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φιβράτες: Ταυτόχρονη συγχορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζιλής αύξησε ελαφρώς τις συνολικές συγκεντρώσεις εξετιμίμπης περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Παρόλο που οι αυξήσεις αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές, δε συνιστάται η συγχορήγηση του ZONYLIA με φιβράτες.

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί ένα υπόστρωμα των ηπατικών μεταφορέων, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και του 1B3 (OATP1B3) μεταφορέα. Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη αναγνωρίζεται επίσης ως ένα υπόστρωμα της σχετιζόμενης με αντίσταση σε πολλαπλά φάρμακα πρωτεΐνης 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), που ενδέχεται να περιορίσει την εντερική απορρόφηση και τη χολική κάθαρση της ατορβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή των πρωτεϊνών μεταφοράς, ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος της ατορβαστατίνης και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος ενδέχεται επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως τα παράγωγα ινικού οξέος και η εξετιμίμπη (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Αναστολείς του CYP3A4:

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης (βλέπε πίνακα 1 και τις συγκεκριμένες πληροφορίες παρακάτω). Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τεληρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη) και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, δαρουναβίρης, κλπ.). Σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική και μέγιστη δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή (βλέπε πίνακα 1).

Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε πίνακα 1). Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας με τη χρήση ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να αξιολογούν τις επιδράσεις της αμιοδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Είναι γνωστό ότι η αμιοδαρόνη και η βεραπαμίλη αναστέλουν την δραστηριότητα του CYP3A4 και η συγχορήγηση με το ZONYLIA ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερης μέγιστης δόσης του ZONYLIA και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή όταν συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μετά την έναρξη ή κατόπιν αναπροσαρμογών στη δοσολογία του αναστολέα.

Αναστολείς της Πρωτεΐνης Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP)

Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ. ελμπασβίρη και γκραζοπρεβίρη) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Επομένως, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της ατορβαστατίνης με βάση τη συνταγογραφούμενη δόση. Η συγχορήγηση της ελμπασβίρης και της γκραζοπρεβίρης με ατορβαστατίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα κατά 1,9 φορές (βλέπε πίνακα 1). Συνεπώς, η δόση του ZONYLIA δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπείες με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (βλέπε 4.2 και 4.4).

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4: Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 [(π.χ. εφαιβιρένη, ριφαμπικίνη, υπερικό (St. John's Wort)] ενδέχεται να οδηγήσει σε ποικίλες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπικίνης (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A4 και αναστολή του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1), συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, καθώς η καθυστέρηση χορήγησης ατορβαστατίνης μετά από τη χορήγηση ριφαμπικίνης έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η επίδραση της ριφαμπικίνης στις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα είναι ωστόσο άγνωστη και αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητα.

Αναστολείς μεταφοράς:

Οι αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς μπορεί να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση στην ατορβαστατίνη. Η κυκλοσπορίνη και η λετερομοβίρη είναι αμφότεροι αναστολείς των μεταφορέων που εμπλέκονται στην απόθεση της ατορβαστατίνης, δηλ. OATP1B1 / 1B3, P-gp και BCRP που οδηγεί σε αυξημένη συστηματική έκθεση της ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται μείωση της δόσης του ZONYLIA και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλέπε πίνακα 1).

Η χρήση της ατορβαστατίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν λετερομοβίρη συγχορηγούμενη με κυκλοσπορίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Γεμφιβροζίλη /παράγωγα ινικού οξέος: Η χρήση φιβρατών ως μονοθεραπεία συνδέεται περιστασιακά με περιστατικά που σχετίζονται με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των περιστατικών ενδέχεται να αυξηθεί με τη ταυτόχρονη χρήση παραγώγων ινικού οξέος και ατορβαστατίνης. Η συγχορήγηση του ZONYLIA με φιβράτες δεν ενδείκνυται.

Εξετιμίμπη: Η χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία συνδέεται με συμβάντα που σχετίζονται με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση αυτών των περιστατικών ενδέχεται συνεπώς να αυξηθεί με τη ταυτόχρονη χρήση εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Κολεστιπόλη: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25 %), όταν η κολεστιπόλη συγχορηγήθηκε με ατορβαστατίνη. Ωστόσο, όταν η ατορβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχορηγούνταν, η επίδραση τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη από ότι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγούνταν ξεχωριστά.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης ενδέχεται να αυξηθεί από 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. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό. Εάν είναι απαραίτητη η συστηματική θεραπεία με φουσιδικό οξύ, θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή με ατορβαστατίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κολχικίνη: Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας κατά τη συγχορήγηση ατορβαστατίνης με κολχικίνη και θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται ατορβαστατίνη με κολχικίνη.

Μποσεπρεβίρη: Η έκθεση στην ατορβαστατίνη αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε μαζί με μποσεπρεβίρη. Όταν απαιτείται συγχορήγηση με το ZONYLIA, θα πρέπει να εξετάζεται η χαμηλότερη δυνατή δόση του ZONYLIA για έναρξη, με τιλοποίηση έως το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα ενώ παρακολουθείται η ασφάλεια, χωρίς να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ZONYLIA, η δόση του ZONYLIA δε θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με μποσεπρεβίρη.

Επιδράσεις του ZONYLIA στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Εξετιμίμπη

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

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, δεξτρομεθορφάνης, διγοξίνης, των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), γλιπιζίδης, τολβουταμίδης, ή μιδαζολάμης κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Η σιμετιδίνη, συγχορηγούμενη με εξετιμίμπη, δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης.

Αντιπηκτικά: Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στο χρόνο προθρομβίνης σε μία μελέτη δώδεκα υγιών ενήλικων αντρών.

Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αύξηση της INR (International Normalised Ratio) σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή σε φλουινδιόνη. Εάν το ZONYLIA προστεθεί σε βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή φλουινδιόνη, τότε θα πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα το INR (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ατορβαστατίνη

Διγοξίνη: Όταν συγχορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης και 10 mg ατορβαστατίνης, οι συγκεντρώσεις διγοξίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν ελαφρώς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Η συγχορήγηση της ατορβαστατίνης με ένα από του στόματος αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νορεθιστερόνης και της αιθινυλοιστραδιόλης στο πλάσμα.

Βαρφαρίνη: Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς που λάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως με βαρφαρίνη προκάλεσε μία μικρή μείωση κατά περίπου 1,7 δευτερόλεπτα στο χρόνο προθρομβίνης κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ημερών θεραπείας, η οποία επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 15 ημέρες θεραπείας με ατορβαστατίνη.

Αν και έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της ατορβαστατίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δε συμβαίνει καμία σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Όταν τεκμηριωθεί σταθεροποίηση του χρόνου προθρομβίνης, ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να παρακολουθείται στα συνήθη χρονικά διαστήματα, τα οποία προτείνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση της ατορβαστατίνης αλλάξει ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετιστεί με αιμορραγία ή με μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Πίνακας 1: Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της

ατορβαστατίνης

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δόση (mg)	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική Σύσταση [#]
Τιπραναβίρη 500 mg BID/ Ριτοναβίρη 200 mg BID, 8 ημέρες (μέρες 14 έως 21)	40 mg την 1 ^η ημέρα, 10 mg την 20 ^η ημέρα	9,4	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, η δόση να μην υπερβαίνει τα 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Τελαπρεβίρη 750 mg q8h, 10 ημέρες	20 mg, SD	7,9	
Κυκλοσπορίνη 5.2 mg/kg/την ημέρα, σταθερή δόση	10 mg OD για 28 ημέρες	8,7	
Λοπιναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	20 mg OD για 4 ημέρες	5,9	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις συντήρησης της ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που υπερβαίνουν τα 20 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID, 9 ημέρες	80 mg OD για 8 ημέρες	4,5	
Σακουϊναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη (300 mg BID από τις ημέρες 5-7, με αύξηση στα 400 mg BID την 8η ημέρα), ημέρες 4-18, 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης της ατορβαστατίνης	40 mg OD για 4 ημέρες	3,9	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις συντήρησης της ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που υπερβαίνουν τα 40 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Νταρουναβίρη 300 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 9 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	3,4	
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 4 ημέρες	40 mg, SD	3,3	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	2,5	
Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	2,3	
Λετερνοβίρη 480mg OD, 10 ημέρες	20 mg SD	3,29	Η δόση της ατορβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει μια ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με προϊόντα που περιέχουν λετερνοβίρη.
Νελφίναβιρη 1250 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 28 ημέρες	1,74	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.

Ελμπασβίρη 50 mg OD/ Γκραζοπρεβίρη 200 mg OD, 13 ημέρες	10 mg, SD	1,95	Η δόση της ατορβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει μια ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη.
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg OD/ Πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	10 mg, OD Για 7 ημέρες	8,3	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (βλέπε παράγραφο 4.3)
Χυμός Γκρέιπφρουτ, 240 mL OD *	40 mg, SD	1,37	Δε συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης.
Διλτιαζέμη 240 mg OD, 28 ημέρες	40 mg, SD	1,51	Μετά την έναρξη ή την αναπροσαρμογή της δόσης της διλτιαζέμης, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	10 mg, SD	1,33	Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, μονή δόση	80 mg, SD	1,18	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg QID, 2 εβδομάδες	10 mg OD για 2 βδομάδες	1,00	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
Κολεστιπόλη 10 g BID, 24 εβδομάδες	40 mg OD για 8 βδομάδες	0,74**	Καμία συγκεκριμένη σύσταση
Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αργιλίου, 30 mL QID, 17 ημέρες	10 mg OD για 15 ημέρες	0,66	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg OD, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	0,59	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)	40 mg, SD	1,12	Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση, συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, με κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 5 ημέρες (χωριστές δόσεις)	40 mg, SD	0,20	
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	40 mg, SD	1,35	Συνιστάται η χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινικός έλεγχος αυτών των ασθενών.
Φενοφιβράτη 160 mg OD, 7 ημέρες	40 mg, SD	1,03	Συνιστάται η χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Μποσεπρεβίρη 800 mg TID, 7 ημέρες	40 mg, SD	2,3	Συνιστάται η χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με μποσεπρεβίρη, η δόση της ατορβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως.

& Απεικονίζει απλή αναλογία μεταξύ των θεραπειών (συγχορηγούμενα φάρμακα με την ατορβαστατίνη συγκριτικά με την ατορβαστατίνη μόνο).

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για κλινική σημασία.

* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Λήψη ενός ποτηριού 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC κατά 20.4% του δραστικού ορθοϋδρόξυ-μεταβολίτη. Οι μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (πάνω από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) αύξησαν την AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC των ενεργών (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης κατά 1,3 φορές.

** Λόγος βασισμένος σε ένα μόνο δείγμα που ελήφθη 8-16 ώρες μετά τη δόση.

OD = μία φορά ημερησίως, SD = εφάπαξ δόση, BID = δύο φορές ημερησίως, TID = τρεις φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως.

Πίνακας 2: Επίδραση της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Ατορβαστατίνη και Δοσολογικό Σχήμα	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν		
	Φαρμακευτικό προϊόν/Δόση (mg)	Αναλογία της AUC ^{&}	Κλινική Σύσταση
80 mg OD για 10 ημέρες	Διγοξίνη 0,25 mg OD, 20 ημέρες	1,15	Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg OD για 22 ημέρες	Από του στόματος αντισυλληπτικό OD, 2 μήνες -νορεθινδρόνη 1 mg -αιθινυλοιστραδιόλη 35 µg	1,28 1,19	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
80 mg OD για 15 ημέρες	* Φαιναζόνη, 600 mg SD	1,03	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, SD	Τιπραναβίρη 500 mg BID/ Ριτοναβίρη 200 mg BID, 7 ημέρες	1,08	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, OD για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg BID, 14 ημέρες	0,73	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg OD για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	0,99	Καμία συγκεκριμένη σύσταση.

& Απεικονίζει απλή αναλογία μεταξύ των θεραπειών (συγχορηγούμενα φάρμακα με την ατορβαστατίνη συγκριτικά με την ατορβαστατίνη μόνο).* Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φαιναζόνης έδειξε μικρή ή μη ανιχνεύσιμη επίδραση στην κάθαρση της φαιναζόνης.

OD = μία φορά ημερησίως, SD = εφάπαξ δόση, BID = δύο φορές ημερησίως.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κύηση

Το ZONYLIA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα στη χρήση του ZONYLIA κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ατορβαστατίνη

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ατορβαστατίνη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες μετά

την ενδομήτρια έκθεση σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία με ατορβαστατίνη κατά την κύηση ενδέχεται να μειώσει στο έμβρυο τα επίπεδα του μεβαλονικού που αποτελεί πρόδρομο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια διαδικασία, και συνήθως η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων για τη μείωση των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να έχει μικρή επίδραση στο μακροχρόνιο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Εξετιμίμψη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της εξετιμίμψης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Μελέτες σε ζώα σχετικά με τη χρήση της εξετιμίμψης στη μονοθεραπεία δεν έδειξαν καμία ένδειξη άμεσων ή έμμεσων επιβλαβών επιδράσεων στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη εμβρύων, τη γέννηση ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Το ZONYLIA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Ατορβαστατίνη

Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των ενεργών της μεταβολιτών στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εξετιμίμψη

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

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το ZONYLIA.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων

Το ZONYLIA έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, κατά την οδήγηση οχημάτων ή κατά το χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ Συχνή ($\geq 1/10$), Συχνή ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι Συχνή ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Σπάνια ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), και Πολύ Σπάνια ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορεί να αξιολογηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα		
		Ατορβαστατίνη	Εξετιμίμψη	Εξετιμίμψη + Στατίνη
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνή	-	-
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Σπάνια	Μη γνωστή*	-
Διαταραχές του ανοσοποιητικού	Αλλεργικές αντιδράσεις	Συχνή	-	-
	Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Πολύ σπάνια	-	-

συστήματος	Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνησμού, αναφυλαξίας και αγγειοοιδήματος	-	Μη γνωστή*	-
Διαταραχές μεταβολισμού και διατροφής	Υπεργλυκαιμία	Συχνή	-	-
	Υπογλυκαιμία, αύξηση βάρους, ανορεξία	Όχι συχνή	-	-
	Μειωμένη όρεξη	-	Όχι συχνή	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	Εφιάλτες, αϋπνία	Όχι συχνή	-	-
	Κατάθλιψη	-	Μη γνωστή*	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνή	-	Συχνή
	Ζάλη	Όχι συχνή	Μη γνωστή*	-
	Υπαισθησία, δυσγευσία, αμνησία	Όχι συχνή	-	-
	Παραισθησία	Όχι συχνή	Μη γνωστή*	Όχι συχνή
	Περιφερική νευροπάθεια	Σπάνια	-	-
Οφθαλμικές διαταραχές	Θαμπή όραση	Όχι Συχνή	-	-
	Οπτική διαταραχή	Σπάνια	-	-
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	Όχι συχνή	-	-
	Απώλεια ακοής	Πολύ σπάνια	-	-
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη, υπέρταση	-	Όχι συχνή	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη	Συχνή	-	-
	Βήχας	-	Όχι Συχνή	-
	Δύσπνοια	-	Μη γνωστή*	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μετεωρισμός, διάρροια	Συχνή	Συχνή	-
	Δυσκοιλιότητα	Συχνή	Μη γνωστή*	-
	Ναυτία, δυσπεψία	Συχνή	Όχι Συχνή	-
	Έμετος, ερυγή,	Όχι συχνή	-	-
	Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνή	Άγνωστο*	-
	Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνή	Συχνή	-
	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	-	Όχι συχνή	-
	Ξηροστομία, γαστρίτιδα	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα	Όχι συχνή	Μη γνωστή*	-
	Χολόσταση	Σπάνια	-	-
	Ηπατική ανεπάρκεια	Πολύ σπάνια	-	-
	Χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα	-	Μη γνωστή*	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμός	Όχι συχνή	-	Όχι συχνή
	Αλωπεκία	Όχι συχνή	-	-
	Αγγειονευρωτικό οίδημα, πομφολυγώδης δερματίτιδα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης	Σπάνια	-	-
	Πολύμορφο ερύθημα	Σπάνια	Μη γνωστή*	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του	Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί,	Συχνή	Όχι Συχνή	-
	Οίδημα αρθρώσεων	Συχνή	-	-

συνδετικού ιστού	Άλγος άκρων, οσφυαλγία,	Συχνή	-	Όχι συχνή
	Μυϊκή κόπωση	Όχι συχνή	-	-
	Μυϊκή αδυναμία	Όχι Συχνή	-	Όχι Συχνή
	Αυχεναλγία	Όχι συχνή	Όχι συχνή	-
	Μυαλγία	Συχνή	Μη γνωστή*	Συχνή
	Μυοσίτιδα, τενοντίτιδα (μερικές φορές επιπλεκόμενη με ρήξη)	Σπάνια	-	-
	Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια	Μη γνωστή	-	-
	Μυοπάθεια/ραβδομύλωση/Ρήξη μύος	Σπάνια	Μη γνωστή*	-
Σύνδρομο προσομοιάζον με ερυθρηματώδη λύκο	Πολύ σπάνια	-	-	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Γυναικομαστία	Πολύ σπάνια	-	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Όχι συχνή	-	Όχι Συχνή
	Εξασθένηση	Όχι συχνή	Μη γνωστή*	Όχι συχνή
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνή	Όχι Συχνή	-
	Κόπωση	Όχι συχνή	Συχνή	-
	Αίσθημα κακουχίας, πυρεξία	Όχι συχνή	-	-
Άλγος	-	Όχι συχνή	-	
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη κρεατινο-φωσφοκινάση αίματος	Συχνή	-	-
	Λευκοκύτταρα ούρων θετικά	Όχι συχνή	-	-
	Αυξημένη ALT και/ή AST,	-	Όχι συχνή	Συχνή
	Αυξημένη CPK αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλ'-τρανσφεράση, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας	-	Όχι συχνή	-

* Εμπειρία μετά την κυκλοφορία (με ή χωρίς στατίνη)

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με ορισμένες στατίνες:

- σεξουαλική δυσλειτουργία
- κατάθλιψη
- εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4)
- σακχαρώδης διαβήτης: η συχνότητα εξαρτάται από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας ≥ 5.6 mmol/L, BMI>30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

μέσω του μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: +30 213-2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας και να ελέγχονται τα επίπεδα της CPK στον ορό.

Εξετιμίμνη

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση της εξετιμίμνης, 50 mg την ημέρα σε 15 υγιή άτομα μέχρι και 14 ημέρες, ή 40 mg την ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία μέχρι και 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας από τις οποίες οι περισσότερες δεν έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί δεν είναι σοβαρές. Στα ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 5.000 mg/kg εξετιμίμνης σε αρουραίους και ποντίκια και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

Ατορβαστατίνη

Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG CoA) σε συνδυασμό με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες, κωδικός ATC: C10BA05

Μηχανισμός δράσης

Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα προέρχονται από εντερική απορρόφηση και ενδογενή βιοσύνθεση χοληστερόλης. Το ZONYLIA περιέχει εξετιμίμνη και ατορβαστατίνη, δύο παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια με αλληλοσυμπληρούμενους μηχανισμούς δράσης. μείωσης λιπιδίων με επιπλέον μηχανισμούς δράσης.

Εξετιμίμνη

Η εξετιμίμνη ανήκει σε μια νέα κατηγορία ενώσεων μείωσης των λιπιδίων που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των σχετικών φυτικών στερολών. Η εξετιμίμνη είναι δραστική χορηγούμενη από το στόμα και έχει έναν μηχανισμό δράσης που διαφέρει από τις λοιπές κατηγορίες σκευασμάτων/ουσιών μείωσης της χοληστερόλης (π.χ. στατίνες, δεσμευτικά χολικού οξέος [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμνης είναι ο μεταφορέας στερόλης, η πρωτεΐνη Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), η οποία είναι υπεύθυνη για την εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών.

Η εξετιμίμνη εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε μείωση της μεταφοράς εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μαζί αυτοί οι δύο διαφορετικοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματική μείωση της χοληστερόλης. Σε μια κλινική μελέτη 2 εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εξετιμίμνη ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo).

Διεξήχθη μία σειρά προκλινικών μελετών για να καθοριστεί η επιλεκτικότητα της εξετιμίμνης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμνη 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.

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη, σε αντίθεση, είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ. Αναστέλλει την HMG-CoA αναγωγή, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανόμενης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), τις λεγόμενες μεταφορικές πρωτεΐνες. Αυτές οι μεταφορικές πρωτεΐνες απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθεί η χοληστερόλη στους περιφερικούς ιστούς. Οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) σχηματίζονται από τις VLDL και καταβολίζονται κυρίως μέσω των υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL.

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών στον ορό, αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων, σε συνδυασμό με μια ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση της LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έναν πληθυσμό που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα λιπίδια.

Η ατορβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης (30% - 46%), της LDL-C (41%-61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34%-50%), και τριγλυκεριδίων (14%-33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις στην HDL-C και την απολιποπρωτεΐνη Α1 σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος. Τα αποτελέσματα είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μη οικογενείς τύπους υπερχοληστερολαιμίας, και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Το προϊόν συνδυασμού μειώνει για το λόγο αυτό την αυξημένη συνολική χοληστερόλη (total-C), την LDL-C, την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B), τα τριγλυκερίδια (TG), και αυξάνει τη λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας (HDL-C) μέσα από τη διπλή αναστολή της απορρόφησης και της σύνθεσης της χοληστερόλης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία

Σε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη, συνολικά 148 άνδρες και γυναίκες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και στεφανιαία νόσο (CHD) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία για 6 εβδομάδες είτε με εξετιμίμπη (EZE) 10 mg + ατορβαστατίνη (ATV) 10 mg (EZE + ATV, n = 72) ή με εικονικό φάρμακο / ατορβαστατίνη 10 mg (ATV, n = 76). Η κύρια μεταβλητή της αποτελεσματικότητας ήταν η μέση ποσοστιαία μεταβολή στη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) από την έναρξη στο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Στις 6 εβδομάδες, το EZE + ATV παρείχε μια πολύ μεγαλύτερη προσαρμοσμένη μέση αλλαγή από την έναρξη στην LDL-C σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία ATV (-50,5% έναντι -36,5%; p <0,0001), που ισοδυναμεί με επιπλέον μείωση 14,1% (95% CI -17,90, -10,19) σε LDL-C. Ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών με EZE + ATV πέτυχε τους νέους στόχους από το Joint British Society (JBS 2) που συνιστούσαν τον στόχο LDL-C <2 mmol / L (62% έναντι 12% με ATV μόνο, p <0,0001) και από το Joint British Society (JBS 2) το ελάχιστο στόχο θεραπείας <3 mmol / L (93% έναντι 79% μόνο με ATV). Οι ασθενείς που έλαβαν EZE + ATV είχαν 12 φορές περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν τους στόχους LDL-C (αναλογία πιθανότητας 12,1, 95% CI 5,8, 25,1, p <0,0001) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία ATV.

Σε μια μετα-ανάλυση συνδυαστικής θεραπείας εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης και μονοθεραπείας

ατορβαστατίνης, αναλύθηκαν 17 τυχαιοποιημένες, παράλληλες ομάδες δοκιμών (11 δημοσιεύσεις) με 5.206 συμμετέχοντες. Όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) πραγματοποιήθηκαν για περισσότερες από 4 εβδομάδες. Όλες οι δοκιμές ήταν τυχαιοποιημένες, μελέτες παράλληλης ομάδας και 9 δοκιμές ήταν διπλά-τυφλές. Οι ασθενείς με επίπεδο LDL-C > 70 mg / dL (σε υψηλό κίνδυνο CHD) ή με υπερχοληστερολαιμία συμπεριλήφθηκαν στις δοκιμές. Δεκαεπτά μελέτες διερεύνησαν την αλλαγή των LDL-C, HDL-C και TC, ενώ 15 μελέτες ανέφεραν τις αλλαγές TG. Περιλαμβάνονται επίσης τέσσερις δόσεις των συγκρίσεων: η συνδυαστική θεραπεία με εξετιμίμπη (10 mg) και ατορβαστατίνη (10 mg) (E10 + A10) έναντι μονοθεραπείας με ατορβαστατίνη (20 mg) (A20). E10 + A10 εναντίον A10; E10 + A20 εναντίον A40; E10 + A40 εναντίον A80. Σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ατορβαστατίνη, η συνολική αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη στη μείωση του LDL-C (MD = - 15,38, 95% CI: -16,17 έως - 14,60; I² = 26,2%, n = 17 μελέτες), TC (MD = - 9,51, 95% CI: -10,28 έως - 8,74, I² = 33,7%, n = 17 μελέτες) και TG (MD = - 6,42, 95% CI: -7,78 έως - 5,06, I² = 0%, n = 15 μελέτες) και η αύξηση του HDL-C (MD = 0,95, 95% CI: 0,34 σε 1,57, I² = 0%, n = 17 μελέτες) ήταν σημαντική. Η αποτελεσματικότητα της σύγκρισης σε HDL-C ήταν σε μεγάλο βαθμό σημαντική για τις διαφορετικές δόσεις. Η συνολική αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη στη μείωση των LDL-C, TC και TG ήταν σημαντικά καλύτερη από τη μονοθεραπεία της ατορβαστατίνης. Τα συνολικά αποτελέσματα και η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας της ομάδας E10 + A10 / A20 στην αύξηση του HDL-C ήταν σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εξαιρέσει την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το ZONYLIA σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το προϊόν συνδυασμού έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με τη συγχορήγηση αντίστοιχων δόσεων δισκίων εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης.

Απορρόφηση

Εξετιμίμπη

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται σε μεγάλο βαθμό με ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) εμφανίζονται μέσα σε 1 με 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης και σε 4 με 12 ώρες για την εξετιμίμπη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης δεν μπορεί να προσδιορισθεί επειδή το συστατικό είναι ουσιαστικά αδιάλυτο σε υδατικά διαλύματα, που είναι κατάλληλα για ενέσιμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή μη-λιπαρά γεύματα) δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμπης, όταν αυτή χορηγήθηκε ως δισκία των 10 mg.

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά από την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) συμβαίνουν εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός της απορρόφησης αυξάνεται αναλογικά με τη δόση ατορβαστατίνης. Μετά από την από του στόματος χορήγηση, τα δισκία ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12% και στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30 %.. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σε αυτήν και/ή στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

Εξετιμίμπη

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

Ατορβαστατίνη

Ο μέσος όγκος της κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό $\geq 98\%$ με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Εξετιμίμψη

Η εξετιμίμψη μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και το ήπαρ μέσα από τη γλυκουρονική σύζευξη (μία αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Έχει παρατηρηθεί ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (μία αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμψη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα συνιστώντας περίπου το 10 έως 20 % και το 80 έως 90 % του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντιστοίχως. Τόσο η εξετιμίμψη όσο και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημιζωής για την εξετιμίμψη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης είναι περίπου 22 ώρες.

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο-και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξείδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω της γλυκουρονιδίωσης. *In vitro*, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής από τους όρθο-και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με αυτή της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης.

Αποβολή

Εξετιμίμψη

Μετά την από του στόματος χορήγηση ^{14}C -εξετιμίμψης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμψη αντιπροσώπευε περίπου το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου το 78% και το 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα, σε μία περίοδο συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη είναι υπόστρωμα των μεταφορέων του ήπατος, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και του 1B3 (OATP1B3) μεταφορέα. Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη ταυτοποιήθηκε επίσης ως υπόστρωμα της σχετιζόμενης με αντίσταση σε πολλαπλά φάρμακα πρωτεΐνης 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), οι οποίες ενδέχεται να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και τη χολική κάθαρση της ατορβαστατίνης. Η ατορβαστατίνη αποβάλλεται κυρίως στη χολή μετά από ηπατικό και/ή εξωηπατικό μεταβολισμό. Ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν δε φαίνεται να υφίσταται σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής πλάσματος της ατορβαστατίνης στους ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ανασταλτικής της δράσης στην αναγωγή HMG-CoA είναι περίπου 20-30 ώρες εξαιτίας των ενεργών μεταβολιτών της.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εξετιμίμψη

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμψης είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών ≥ 6 ετών και στους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 6 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιορίζεται σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) και σιτοστερολαιμία

Ατορβαστατίνη

Σε μία ανοικτή μελέτη, διάρκειας 8-εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) Σταδίου 1 Tanner (N=15) και Σταδίου 2 Tanner (N=24) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και με αρχική τιμή της LDL-C ≥ 4 mmol/L ακολούθησαν θεραπεία με μασώμενα δισκία ατορβαστατίνης των

5 ή 10 mg ή με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ατορβαστατίνης των 10 ή 20 mg μία φορά ημερησίως, αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος ήταν η μοναδική σημαντική μεταβλητή στο μοντέλο φαρμακοκινητικής της πληθυσμιακής ομάδας της ατορβαστατίνης.

Η φαινομενική κάθαρση της από του στόματος ατορβαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, κατά την αλλομετρική αναγωγή ανά σωματικό βάρος. Οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της LDL-C και των τριγλυκεριδίων (TG) ήταν σε συμφωνία σε όλο το εύρος εκθέσεων στην ατορβαστατίνη και στην ορθο-υδροξυατορβαστατίνη.

Ηλικιωμένοι

Εξετιμίμηση

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για τη συνολική εξετιμίμηση είναι περίπου 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) απ' ό,τι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφαλείας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και των νέων ατόμων που θεραπεύονται με εξετιμίμηση.

Ατορβαστατίνη

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερες σε υγιείς ηλικιωμένους απ' ό,τι σε νεαρούς ενήλικες ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε πληθυσμούς νεότερων ασθενών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Εξετιμίμηση

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμησης, η μέση AUC για τη συνολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score 5 ή 6) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου 4 φορές κατά την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των μη γνωστών επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμηση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score > 9), δε συνιστάται η εξετιμίμηση σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ατορβαστατίνη

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι σημαντικά αυξημένες (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC) σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατοπάθεια (Childs-Pugh B).

Νεφρική δυσλειτουργία

Εξετιμίμηση

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10-mg εξετιμίμησης σε ασθενείς με σοβαρή νεφροπάθεια ($n=8$; μέση κάθαρση κρεατινίνης $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ($n=9$).

Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτή τη μελέτη (με μεταμόσχευση νεφρού και οποίος λάμβανε πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) είχε 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμηση.

Ατορβαστατίνη

Η ύπαρξη νεφροπάθειας δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα ή τις επιδράσεις τους στα λιπίδια του.

Φύλο

Εξετιμίμηση

Οι συγκεντρώσεις της ολικής εξετιμίμησης στο πλάσμα είναι ελαφρώς υψηλότερες (περίπου 20%) στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφαλείας είναι ανάλογα μεταξύ των αντρών και των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση.

Ατορβαστατίνη

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της στις γυναίκες διαφέρουν από αυτές στους άντρες (γυναίκες: περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC). Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και κατά δεν είναι κλινικά σημαντική η διαφορά στις επιδράσεις στα λιπίδια μεταξύ αντρών και γυναικών.

SLCO1B1 πολυμορφισμός

Ατορβαστατίνη

Η ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης, εμπειρεύει τον OATP1B1 μεταφορέα. Σε ασθενείς με SLCO1B1 πολυμορφισμό, υπάρχει ο κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη, κάτι που ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολυμορφισμός στο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί τον μεταφορέα OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) συνδέεται με 2,4-φορές υψηλότερη έκθεση στην ατορβαστατίνη (AUC) από ό,τι σε ανθρώπους χωρίς αυτή την παραλλαγή γονότυπου (c.521TT). Μία γενετικά διαταραγμένη ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πιθανή. Οι πιθανές συνέπειες για την αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εξιτιμύμνη

Μελέτες σε ζώα για χρόνια τοξικότητα της εξιτιμύμνης δεν προσδιόρισαν κάποιο όργανο στόχο για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες εξιτιμύμνη ($\geq 0,03$ mg/kg/ημερησίως), η συκέντρωση χοληστερόλης στην 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/ημερησίως, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης ή άλλες ηπατοχολικές επιδράσεις. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος δημιουργίας λίθων που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση της εξιτιμύμνης.

Έλεγχοι καρκινογένεσης μακράς διάρκειας με την εξιτιμύμνη ήταν αρνητικοί.

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

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο και κλαστογόνο δυναμικό σε μια συστοιχία 4 in vitro δοκιμασιών και σε 1 in vivo δοκιμή. Η ατορβαστατίνη δεν βρέθηκε να είναι καρκινογόνος σε αρουραίους, αλλά σε υψηλές δόσεις σε ποντίκια (έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση 6-11 φορές την AUC_{0-24h} που επιτυγχάνεται στους ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) παρουσιάστηκαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα αρσενικά και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θηλυκά. Υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες σε ζώα που καταδεικνύουν ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη των εμβρύων. Η ατορβαστατίνη δεν ήταν τερατογόνος και δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων, κουνελιών και σκύλων, ωστόσο παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια όταν η δόση που χορηγήθηκε στη μητέρα ήταν τοξική. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε. Στους αρουραίους υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι υπάρχει μεταφορά μέσω του πλακούντα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες με αυτές στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα..

Συγχορήγηση εξιτιμύμνης με στατίνες

Σε μελέτες συγχορήγησης της εξιτιμύμνης με στατίνες οιοτικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά οι τυπικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τις στατίνες. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από ό,τι είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνον με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της θεραπείας συγχορήγησης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίσθηκαν στις κλινικές μελέτες.

Μυοπάθειες εμφανίσθηκαν σε αρουραίους μόνον μετά από έκθεση σε δόσεις, οι οποίες ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από ότι η θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (περίπου 20 φορές της τιμής AUC για στατίνες και 500 ως 2000 φορές της τιμής AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

Σε μία σειρά δοκιμών *in vivo* και *in vitro* με εξετιμίμπη, που συγχορηγήθηκε με στατίνες, δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικό δυναμικό.

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). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης σε συνδυασμό με λοβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα εμβρυικό θάνατο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική 101 (E460)

Μαννιτόλη (E421)

Ανθρακικό ασβέστιο (E170)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Μαγνήσιο στεατικό

Ποβιδόνη K29/32 (E1201)

Λαουρυλοθειϊκό νάτριο [E487]

Επικάλυψη δισκίου

ZONYLIA 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg:

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη 2910 (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

ZONYLIA 10 mg/80 mg:

Υπρομελλόζη 2910 (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκη (E553b)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζονται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ZONYLIA 10 mg/10, 10 mg/ 20 mg, 10 mg/ 40 mg είναι

διαθέσιμα σε συσκευασίες των 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 & 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κυψέλες από ΟΡΑ/Αλουμίνιο/PVC σε χάρτινο κουτί.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ZONYLIA 10 mg/ 80 mg είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες των 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 & 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (2 συσκευασίες των 45), 90 x 1 (2 συσκευασίες των 45 x 1), 100 (2 συσκευασίες των 50), 100 x 1 (2 συσκευασίες των 50 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κυψέλες από ΟΡΑ/Αλουμίνιο/PVC σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική απαίτηση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.
Λεωφ. Μαραθώνος 144,
15351 Παλλήνη Αττικής
Τηλ. +30 216 200 5600
Fax: +30 210 666 4804
E-mail: info@innovispharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ/ΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ