

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

ZETIVASIM 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg ή 10 mg/80 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπη και 10, 20, 40 ή 80 mg συμβαστατίνη.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο 10/10 mg περιέχει 51 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Κάθε δισκίο 10/20 mg περιέχει 113 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Κάθε δισκίο 10/40 mg περιέχει 236 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Κάθε δισκίο 10/80 mg περιέχει 482 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

10mg/10mg:

Λευκά έως υπόλευκα μη επικαλυμμένα δισκία σε σχήμα κάψουλας με χαραγμένο το «G» στη μία πλευρά και το «321» στην άλλη πλευρά, περίπου 8,5 mm σε μήκος και 4,25 mm σε πλάτος.

10mg/20mg:

Λευκά έως υπόλευκα μη επικαλυμμένα δισκία σε σχήμα κάψουλας με χαραγμένο το «G» στη μία πλευρά και το «322» στην άλλη πλευρά, περίπου 10,7 mm σε μήκος και 5,3 mm σε πλάτος.

10mg/40mg:

Λευκά έως υπόλευκα μη επικαλυμμένα δισκία σε σχήμα κάψουλας με χαραγμένο το «G» στη μία πλευρά και το «323» στην άλλη πλευρά, περίπου 14,0 mm σε μήκος και 6,0 mm σε πλάτος.

10mg/80mg:

Λευκά έως υπόλευκα μη επικαλυμμένα δισκία σε σχήμα κάψουλας με χαραγμένο το «G» στη μία πλευρά και το «324» στην άλλη πλευρά, περίπου 17,5 mm σε μήκος και 7,5 mm σε πλάτος.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

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

Υπερχοληστερολαιμία

Το ZETIVASIM ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία, όταν η χορήγηση ενός προϊόντος συνδυασμού κρίνεται κατάλληλη:

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη διαιτητική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων πριν και θα πρέπει να τη συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZETIVASIM.

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

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

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

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

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

θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

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

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Η δόση του ZETIVASIM θα πρέπει να χορηγείται είτε ≥ 2 ώρες πριν ή ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση σκευασμάτων που δεσμεύουν το χολικό οξύ.

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

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις νιασίνης που ελαττώνουν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως) ταυτόχρονα με το ZETIVASIM, η δόση του ZETIVASIM δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 10/20 mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ειδικού.

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

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

Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min/1,73 m², η συνιστώμενη δόση του ZETIVASIM είναι 10/20 mg μια φορά ημερησίως το βράδυ (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Υψηλότερες δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Τρόπος χορήγησης

Το ZETIVASIM προορίζεται για χορήγηση από στόματος. Το ZETIVASIM μπορεί να

χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

4.3 Αντενδείξεις

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

Κύηση και θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

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

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

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια/Ραβδομύολυση

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

Το ZETIVASIM περιέχει σιμβαστατίνη. Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, προκαλούν περιστασιακά μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης κρεατίνης (CK) πάνω από 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται όπως η ραβδομύολυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως συνέπεια της μυοσφαιρινουρίας και πολύ σπάνια έχουν συμβεί θάνατοι. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξήθηκε με τα αυξημένα επίπεδα ανασταλτικής δράσης της HMG-CoA αναγωγής στο πλάσμα (δηλαδή, αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης και οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα), τα οποία μπορεί να οφείλονται, εν μέρει, σε αλληλεπιδρώντα φάρμακα που παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της σιμβαστατίνης και/ή στις μονοπάτια μεταφορέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομύολυση σχετίζεται με τη δοσολογία για την σιμβαστατίνη. Στη βάση δεδομένων μίας κλινικής μελέτης στην οποία 41.413 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, από τους οποίους 24.747 (περίπου 60%) εντάχθηκαν σε μελέτες με διάμεση περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον για 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,03%, 0,08% και 0,61% για 20, 40 και 80 mg ημερησίως, αντιστοίχως. Σε αυτές τις

μελέτες, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν προσεκτικά και ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα που είχαν αλληλεπιδράσεις, είχαν αποκλεισθεί.

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

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

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

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

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

Μειωμένη λειτουργία των πρωτεϊνών μεταφοράς

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

Ασθενείς που είναι φορείς του αλληλόμορφου (c.521T>C) του γονιδίου SLCO1B1 που κωδικοποιεί μια λιγότερο δραστική πρωτεΐνη OATP1B1, έχουν αυξημένη συστηματική έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μυοπάθειας που σχετίζεται με υψηλή δόση σιμβαστατίνης (80 mg) είναι γενικά περίπου 1 %, χωρίς τον γενετικό έλεγχο. Με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής SEARCH, οι ομοζυγώτες φορείς του C αλληλόμορφου (ονομάζεται επίσης CC) που έλαβαν θεραπεία με 80 mg έχουν 15 % κίνδυνο για μυοπάθεια εντός ενός έτους, ενώ ο κίνδυνος σε ετεροζυγώτες φορείς C αλληλόμορφου (CT) είναι 1,5 %. Ο αντίστοιχος κίνδυνος σε ασθενείς που έχουν τον πιο κοινό γονότυπο (TT) είναι 0,3 %. (Βλέπε παράγραφο 5.2). Ο έλεγχος του γονότυπου για την παρουσία του αλληλόμορφου C, όπου είναι διαθέσιμος, θα πρέπει να εξετάζεται ως μέρος της αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου ξεχωριστά για κάθε ασθενή, πριν τη συνταγογράφηση της σιμβαστατίνης 80 mg και οι υψηλές δόσεις θα πρέπει να αποφεύγονται σε αυτούς που διαπιστώνεται ότι φέρουν τον γονότυπο CC. Ωστόσο, η απουσία αυτού του γονιδίου κατά τον έλεγχο του γονότυπου δεν αποκλείει το ενδεχόμενο της εμφάνισης μυοπάθειας.

Μέτρηση της Κινάσης της Κρεατίνης

Οι μετρήσεις της κινάσης της κρεατίνης (CK) δεν θα πρέπει να γίνονται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε προφανής διαφορετική αιτία για την αύξηση της CK επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK έχουν σημαντικά αυξηθεί από την έναρξη της θεραπείας (> 5 x ULN), θα πρέπει να μετρώνται και πάλι 5 ως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν από τη θεραπεία

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

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

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

Σ' αυτές τις καταστάσεις, ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν κάποιος ασθενής είχε παρουσιάσει προηγουμένως κάποια μυϊκή διαταραχή σε μία φιβράτη ή σε μία στατίνη, η θεραπεία με κάποιο σκεύασμα που περιέχει στατίνη (όπως το ZETIVASIM) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα

επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη ($> 5 \times \text{ULN}$) η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά την διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με ZETIVASIM, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν προσδιορισθεί, χωρίς να έχει προηγηθεί εντατική άσκηση, σημαντικά αυξημένα ($> 5 \times \text{ULN}$), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι $< 5 \times \text{ULN}$, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωση της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM). Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται από επίμονη 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 (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τη δόση των 80 mg σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 5.1). Περιοδικοί έλεγχοι της CK συνιστώνται επειδή μπορεί να είναι χρήσιμες για τονπροσδιορισμό υποκλινικών περιπτώσεων μυοπάθειας. Ωστόσο, δεν υπάρχει εγγύηση ότι αυτός ο έλεγχος θα αποτρέψει τη μυοπάθεια.

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

Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5)

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

Λόγω του συστατικού σιμβαστατίνη του ZETIVASIM, ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση αυξάνεται με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ($\geq 1 \text{ g}$ ημερησίως) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιωδαρόνης, αμιλοδιπίνης, βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης με ορισμένες δόσεις ZETIVASIM (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος με ZETIVASIM. Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση λομιταπίδης με ZETIVASIM (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

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

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

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

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

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

Επιπρόσθετα, σε αυτή τη δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,24 % σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμη/σιμβαστατίνη

10/40 mg σε σύγκριση με το 1,24 % των ασθενών Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg συγχωρηγούμενης με ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη 2000 mg/40 mg. Αν και ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτή την κλινική δοκιμή ήταν Κινεζικής καταγωγής, επειδή η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας είναι υψηλότερη σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής απ'ότι σε ασθενείς μη-Κινεζικής καταγωγής, η συγχωρήγηση του ZETIVASIM με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως), δεν συνιστάται σε Ασιάτες ασθενείς.

Η ασιπιμόξη είναι δομικά συγγενής με την νιασίνη. Αν και δεν έχει μελετηθεί η ασιπιμόξη, ο κίνδυνος για σχετιζόμενες με τους μύες τοξικές επιδράσεις μπορεί να είναι παρόμοιος με αυτόν της νιασίνης.

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

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZETIVASIM συγχωρηγούμενου με φιβράτες δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας όταν η σιμβαστατίνη συγχωρηγείται με φιβράτες (ιδιαίτερα με γεμφιβροζίλη). Γι' αυτό, η ταυτόχρονη χορήγηση ZETIVASIM με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλες φιβράτες δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δαπτομυκίνη

Περιπτώσεις μυοπάθειας και/ή ραβδομυόλυσης έχουν αναφερθεί με αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη) που συγχωρηγούνται με δαπτομυκίνη. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση αναστολέων αναγωγής HMG-CoA με δαπτομυκίνη, καθώς οποιοσδήποτε από τους παράγοντες μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια και/ή ραβδομυόλυση όταν χορηγείται μόνος του. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής του ZETIVASIM σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη,

εκτός εάν τα οφέλη από την ταυτόχρονη χορήγηση υπερτερούν του κινδύνου. Συμβουλευτείτε τις συνταγογραφικές πληροφορίες της δαπτομυκίνης για να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτήν την πιθανή αλληλεπίδραση με αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη) και για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση. (Βλέπε παράγραφο 4.5.)

Ηπατικά Ένζυμα

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

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

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

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

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

Το ZETIVASIM θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η κανονική αγωγή για διαβήτη είναι κατάλληλη. Αυτός ο κίνδυνος αντισταθμίζεται ωστόσο από την μείωση των αγγειακών κινδύνων με στατίνες και επομένως δεν θα πρέπει να αποτελεί την αιτία για την διακοπή θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να εξετάζονται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

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

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

Φιβράτες

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

Αντιπηκτικά

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

Διάμεση πνευμονοπάθεια

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

Έκδοχα

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν σε πιθανές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης. Φάρμακα ή φυτικά προϊόντα που αναστέλλουν ορισμένα ένζυμα (π.χ. CYP3A4) και/ή μονοπάτια μεταφορέα (π.χ. OATP1B) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομύωσης.

Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης όλων των συγχωρηγούμενων φαρμάκων για να λάβετε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με τη σιμβαστατίνη ή/και την πιθανότητα αλλαγών ενζύμων ή μεταφορέων και πιθανές προσαρμογές στη δόση και τα σχήματα.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με φιβράτες. Επιπλέον, υπάρχει μία αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής της σιμβαστατίνης με τη γεμιφιβροζίλη που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε παρακάτω Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις και παραγράφους 4.3 και 4.4). Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με την συγχωρήγηση σιμβαστατίνης με δόσεις νιασίνης, οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Συστάσεις κατά τη συνταγογράφηση σκευασμάτων που αλληλεπιδρούν, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (περαιτέρω λεπτομέρειες παρέχονται στο κείμενο, βλέπε επίσης παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων που Σχετίζονται με Αυξημένο Κίνδυνο για Μυοπάθεια/Ραβδομύωση

Παράγοντες που αλληλεπιδρούν	Συστάσεις συνταγογράφησης
-------------------------------------	----------------------------------

<p>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, e.g. Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη) Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη Νεφαζοδόνη Κομπισιστάτη Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη</p>	<p>Αντενδείκνυνται με ZETIVASIM</p>
<p>Άλλες Φιβράτες Φουσιδικό οξύ</p>	<p>Δεν συνιστώνται με το ZETIVASIM</p>
<p>Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) (≥ 1 g/ημερησίως)</p>	<p>Δεν συνιστάται με το ZETIVASIM σε Ασιάτες ασθενείς</p>
<p>Αμιωδαρόνη Αμλοδιπίνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Νιασίνη (≥ 1g ημερησίως) Ελμπασβίρη Γκραζοπρεβίρη</p>	<p>Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10/20 mg ZETIVASIM ημερησίως</p>
<p>Λομιταπίδη</p>	<p>Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), να μην υπερβαίνεται η δόση των 10/40 mg ZETIVASIM ημερησίως</p>
<p>Δαπτομυκίνη</p>	<p>Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής του ZETIVASIM σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη εκτός εάν τα οφέλη από την ταυτόχρονη χορήγηση υπερτερούν του κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Τικαγκρελόρη</p>	<p>Δεν συνιστώνται δόσεις μεγαλύτερες από 10/40 mg ZETIVASIM ημερησίως</p>
<p>Χυμός γκρέιπφρουτ</p>	<p>Να αποφεύγετε το χυμό γκρέιπφρουτ όταν λαμβάνετε ZETIVASIM</p>

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο ZETIVASIM

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης δεν έχουν διεξαχθεί.

Εξετιμίμπη

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

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

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

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

Σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4. Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο της μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δράσης της αναγωγάσης HMG-CoA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη. Η ταυτόχρονη χορήγηση

ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης (ο δραστικός β-υδροξυοξύ μεταβολίτης). Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης.

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

Τικαγρελόρη: Η συγχορήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη C_{max} της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με ορισμένες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2 έως 3 φορές. Η συγχορήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που υπερβαίνουν τα 40 mg ημερησίως θα μπορούσε να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των πιθανών οφελών. Δεν υπήρξε επίδραση της σιμβαστατίνης στα επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg.

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

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

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

Γεμφιβροζίλη: Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 1,9-φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής της οδού γλυκουρονιδίωσης και/ή του OATP1B1 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται.

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

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

Αναστολείς Διαύλων Ασβεστίου

- *Βεραπαμίλη:* Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξάνει με τη συγχωρήγηση βεραπαμίλης με σιμβαστατίνη 40 mg ή 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με βεραπαμίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,3 –φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς, εν μέρει, λόγω της αναστολής του CYP3A4. Γι' αυτό, η δόση του ZETIVASIM δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη.
- *Διλτιαζέμη:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται με τη συγχωρήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη προκάλεσε αύξηση κατά 2,7-φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς λόγω της αναστολής του CYP3A4. Γι' αυτό, η δόση του ZETIVASIM δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία διλτιαζέμης.
- *Αμλοδιπίνη:* Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμλοδιπίνη σε συγχωρήγηση με σιμβαστατίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια. Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχωρήγηση αμλοδιπίνης προκάλεσε αύξηση κατά 1,6 φορές στην έκθεση του οξέος της σιμβαστατίνης. Γι' αυτό, η δόση του ZETIVASIM δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

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

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που επισημαίνεται ότι έχουν μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4, ταυτόχρονα με ZETIVASIM, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις του ZETIVASIM, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

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

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

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

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

Νιασίνη: Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύωσης με σιμβαστατίνη συγχορηγούμενη με δόσεις νιασίνης, οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Επιδράσεις του ZETIVASIM στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων
Εξετιμίμη

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

Αντιπηκτικά: Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στο χρόνο προθρομβίνης σε μία μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, έχουν γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αύξηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή φλουϊνδιόνη. Εάν το ZETIVASIM προστεθεί σε βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουϊνδιόνη, το INR πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σιμβαστατίνη: Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο P450 3A4. Γι' αυτό, δεν αναμένεται να επηρεάσει τα επίπεδα στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4.

Απο στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά: Σε δύο κλινικές μελέτες, η μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημερησίως ενίσχυσε μετρίως την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο χρόνος προθρομβίνης, που αναφέρεται ως Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR), αυξήθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές από 1,7 σε 1,8 και από 2,6 σε 3,4 στους υγιείς εθελοντές και στους ασθενείς των μελετών αντιστοίχως. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυξημένου INR. Σε ασθενείς που

λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, πρέπει να προσδιορίζεται ο χρόνος προθρομβίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με ZETIVASIM και αρκετά συχνά κατά την διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις εξασφαλισθεί σταθερός χρόνος προθρομβίνης μπορεί στη συνέχεια οι χρόνοι προθρομβίνης να ελέγχονται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση του ZETIVASIM αλλάξει ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία.

Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει σχετιστεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

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

Σιμβαστατίνη

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

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

Εξετιμίμπη

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Εξετιμίμπη

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

Σιμβαστατίνη

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (ή συγχορήγηση της εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης ισοδύναμων με την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη) έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε περίπου 12.000 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (n = 2.404) και με μεγαλύτερη επίπτωση από ότι με το εικονικό φάρμακο (n = 1.340), σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (n = 9.595) και με μεγαλύτερη επίπτωση από την χορήγηση στατινών μόνο (n = 8.883) σε κλινικές μελέτες με εξετιμίμπη ή σιμβαστατίνη, και/ή αναφέρθηκαν από χρήση μετά την κυκλοφορία εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ή εξετιμίμπης ή σιμβαστατίνης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον πίνακα 1 ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανά συχνότητα.

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

Πίνακας 1
Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό Σύστημα Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	θρομβοπενία, αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	αναφυλαξία
Μη γνωστές	υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μη γνωστές	μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	διαταραχή του ύπνου, αϋπνία
Μη γνωστές	κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
Μη γνωστές	περιφερική νευροπάθεια, εξασθένηση της μνήμης
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες	θολή όραση, οπτική αναπηρία
Αγγειακές διαταραχές	
Μη γνωστές	έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Μη γνωστές	βήχας, δύσπνοια, διάμεση πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Όχι συχνές	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, κοιλιακή διάταση, διάρροια, ξηροστομία, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης
Μη γνωστές	δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	ηπατίτιδα/ ίκτερος, θανάσιμη και μη θανάσιμη ηπατική ανεπάρκεια, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
Πολύ σπάνιες	λειχνοειδείς αντιδράσεις από φάρμακα
Μη γνωστές	αλωπεκία, πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	μυαλγία
Όχι συχνές	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσφορία, αυχενικός πόνος, πόνος στα άκρα, πόνος στη μέση, μυοσκελετικός πόνος
Πολύ σπάνιες	μυϊκή θλάση
Μη γνωστές	μυϊκές κράμπες, μυοπάθεια* (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας), ραβδομύολυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), τενοντίτιδα, σε κάποιες περιπτώσεις με ενδεχόμενη επιπλοκή ρήξης του τένοντα, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) (συχνότητα μη γνωστή)**
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Πολύ σπάνιες	γυναικομαστία
Μη γνωστές	στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές	εξασθένηση, θωρακικό άλγος, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα
Μη γνωστές	άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	

Συχνές	αυξημένη ALT και/ή AST, αυξημένη CK του αίματος
Όχι συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη τιμή της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, μειωμένο βάρος.
Μη γνωστές	αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, μη φυσιολογική τιμή ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Στη μελέτη IMPROVE-IT (βλέπε παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν 18.144 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg (n=9.067, από τους οποίους στο 6 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/80 mg) είτε σιμβαστατίνη 40 mg (n=9.077, από τους οποίους στο 27 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg), τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 6,0 χρόνων. Τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10,6 % σε ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 10,1 % σε ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη. Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν 0,2 % για την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό $CK \geq 10$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της $CK \geq 5$ και < 10 φορές ULN. Η συχνότητα εμφάνισης ραβδομυόλυσης ήταν 0,1 % για την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομυόλυση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό $CK \geq 10$ φορές ULN με ένδειξη νεφρικής κάκωσης, με τιμές $CK \geq 5$ φορές ULN και < 10 φορές ULN σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με ένδειξη νεφρικής κάκωσης ή με τιμές $CK \geq 10.000$ IU/l χωρίς ένδειξη νεφρικής κάκωσης. Η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ($\geq 3 X$ ULN) ήταν 2,5 % για το εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 2,3 % για τη

σιμβαστατίνη. (Βλέπε παράγραφο 4.4.) Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χοληδόχο κύστη αναφέρθηκαν στο 3,1 % έναντι του 3,5 % των ασθενών που ορίστηκε να λάβουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και σιμβαστατίνη αντίστοιχα. Η συχνότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω χολοκυστεκτομής ήταν 1,5 % και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Καρκίνος (που ορίστηκε ως οποιαδήποτε νέα κακοήθεια) διαγνώστηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής στο 9,4 % έναντι του 9,5 % αντίστοιχα.

Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο

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

Εργαστηριακές Τιμές

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

Κλινικά σημαντικές αυξήσεις της CK (> 10 X ULN) παρουσιάστηκαν σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη /σιμβαστατίνη.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

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

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

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

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Διαταραχές κατά τον ύπνο, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη στο αίμα σε κατάσταση νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Εξετιμίμψη/Σιμβαστατίνη

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Η συγχορήγηση της εξετιμίμψης (1.000 mg/kg) και σιμβαστατίνης (1.000 mg/kg) ήταν καλά ανεκτή όταν χορηγήθηκε από το στόμα σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε μύες και επίμυες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία τοξικότητας σε αυτά τα ζώα. Η υπολογισθείσα από του στόματος LD50 και για τις δύο κατηγορίες ήταν εξετιμίμψη ≥ 1.000 mg/kg/σιμβαστατίνη ≥ 1.000 mg/kg.

Εξετιμίμψη

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

Σιμβαστατίνη

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

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Μηχανισμός δράσης

ZETIVASIM

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

Εξετιμίμπη

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

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

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

Σιμβαστατίνη

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

Η σιμβαστατίνη έχει δείξει ότι μειώνει τις φυσιολογικές αλλά και τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης. Η LDL C σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

(VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από τον υψηλής συγγένειας LDL υποδοχέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με τη σιμβαστατίνη, μπορεί να περιλαμβάνει και τη μείωση των συγκεντρώσεων της VLDL χοληστερόλης (VLDL-C) και την επαγωγή του LDL υποδοχέα, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή και αυξημένο καταβολισμό της LDL χοληστερόλης. Η απολιποπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η σιμβαστατίνη αυξάνει μέτρια την HDL χοληστερόλη και μειώνει τα τριγλυκερίδια του πλάσματος. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών ο λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη και της LDL- προς την HDL-χοληστερόλη μειώνεται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

Η εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ).

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

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

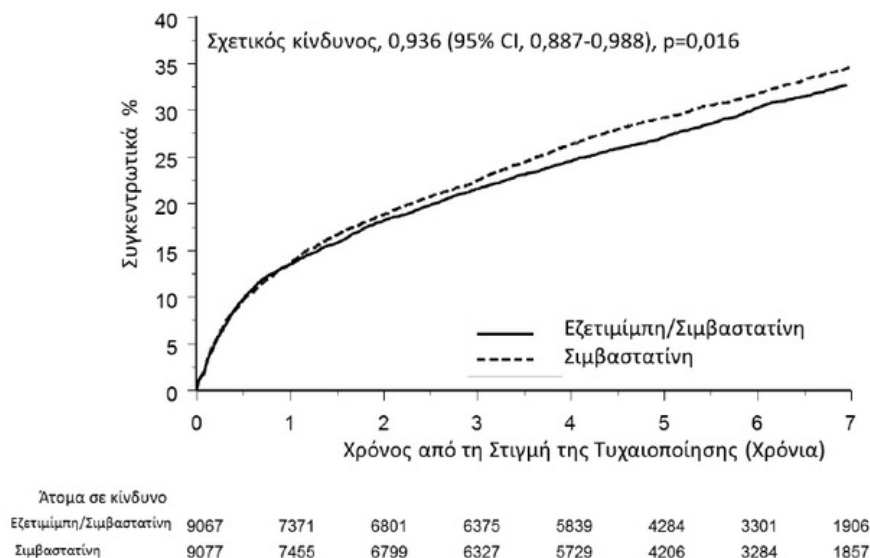
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η σύνθεση θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ, που ορίζονται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που χρειάστηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο ή οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη απόφαση θεραπείας) και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη παρείχε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, των μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ) και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 6,4 %, p=0,016). Το

κύριο καταληκτικό σημείο συνέβη στους 2.572 από τους 9.067 ασθενείς (ποσοστό Kaplan-Meier [KM] 7-χρόνων 32,72 %) στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στους 2.742 από τους 9.077 ασθενείς (ποσοστό KM 7-χρόνων 34,67 %) στην ομάδα της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. (Βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 2.) Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου (Βλέπε Πίνακα 2).

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

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

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



Πίνακας 2

Μείζονα Καρδιαγγειακά Συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας σε Όλους τους Ασθενείς που Τυχαιοποιήθηκαν στη IMPROVE-IT

<u>Έκβαση</u>	Εξετιμίμπη/Σιμβαστατίνη 10/40 mg ^a (N=9,067)		Σιμβαστατίνη 40 mg ^b (N=9,077)		Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	τιμή-p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο Αποτελεσματικότητας						
(Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας,	2,572	32.72%	2,742	34.67%	0.936 (0.887,	0.016

Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο)					0.988)	
Δευτερεύοντα Σύνθετα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας						
Θάνατος από Στεφανιαία Νόσο, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες	1,322	17.52%	1,448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016
Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα (ΜΣΣ), μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος (όλες οι αιτιολογίες)	3,089	38.65%	3,246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0.035
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο, οποιαδήποτε επαναγγείωση, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	2,716	34.49%	2,869	36.20%	0.945 (0.897, 0.996)	0.035
Στοιχεία Κύριου Σύνθετου Καταληκτικού Σημείου και Επιλεγμένα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας (πρώτη εμφάνιση συγκεκριμένου συμβάματος οποιαδήποτε χρονική στιγμή)						
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0.997
Μείζον Στεφανιαίο Συμβάν:						
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα Μυοκαρδίου	945	12.77%	1083	14.41%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
Ασταθής στηθάγχη που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
Στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες	1,690	21.84%	1,793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010
Όλα τα Εμφράγματα Μυοκαρδίου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	977	13.13%	1,118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
Όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	296	4.16%	345	4.77%	0.857 (0.734, 1.001)	0.052
Μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ^d	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.007
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	59	0.77%	43	0.59%	1.377 (0.930, 2.040)	0.110
Θάνατος από οποιαδήποτε αιτιολογία	1,215	15.36%	1,231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.782

^a Στο 6% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμητη/σιμβαστατίνη 10/80 mg.

^b Στο 27% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg.

^c Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 7 χρόνια.

^d περιλαμβάνει ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλικό επεισόδιο μη προσδιορισμένου τύπου.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων, 240 ασθενείς με

υπερχοληστερολαιμία που ήδη ελάμβαναν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη και δεν είχαν επιτύχει το στόχο στην μείωση της LDL (2,6 ως 4,1 mmol/l [100 ως 160 mg/dl], ανάλογα με τα αρχικά χαρακτηριστικά), σύμφωνα με το πρόγραμμα National Cholesterol Education Program (NCEP), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμπη 10 mg ή placebo επιπροσθέτως στην υπάρχουσα θεραπεία με σιμβαστατίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη και που δεν βρίσκονταν στο στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~80 %), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εξετιμίμπη συγχωρηγούμενη με σιμβαστατίνη πέτυχαν τον στόχο LDL-C στο τέλος της μελέτης σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε placebo συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη, 76 % και 21,5 %, αντιστοίχως.

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

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

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

Πίνακας 3

Ανταπόκριση στην εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη σε ασθενείς με Πρωτοπαθή Υπερχοληστερολαιμία (Μέση^α % Μεταβολή από την αρχική τιμή χωρίς θεραπεία^β)

Θεραπεία	N	Ολική-C	LDL-C	HDL-C	TG ^α
Συγκενρωτικά στοιχεία (Όλες οι δόσεις της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης) ^ς	353	-38	-53	+8	-28
Συγκενρωτικά στοιχεία (Όλες οι	349	-26	-38	+8	-15

δόσεις της σιμβαστατίνης) ^α					
Εξετιμίμπη 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Εικονικό φάρμακο	93	+2	+3	+2	-2
Εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ανά δοσολογία					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Σιμβαστατίνη ανά δοσολογία					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^α Για τριγλυκερίδια, μέση % μεταβολή από την αρχική τιμή

^β Αρχική τιμή – χωρίς κανένα φάρμακο που μειώνει τα λιπίδια

^γ Οι συγκεντρωτικές δόσεις εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10/10-10/80), μείωσαν σημαντικά την ολική-C, LDL-C, και TG, σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη και αύξησαν σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

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

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

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

Το ZETIVASIM περιέχει σιμβαστατίνη. Σε δύο μεγάλες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

εξετιμώμενη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών για την μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας κατά την ενηλικίωση.

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

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

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

Η μελέτη Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (SHARP) ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή μελέτη που διεξήχθη σε 9.438 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, το ένα τρίτο των οποίων υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατά την έναρξη. Συνολικά 4.650 ασθενείς ορίστηκαν να λάβουν εξετιμώμενη/σιμβαστατίνη 10/20 mg και 4620 ασθενείς εικονικό φάρμακο με ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 4,9 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν έναν μέσο όρο ηλικίας 62 ετών και το 63% ήταν άνδρες, το 72% Καυκάσιοι, το 23% διαβητικοί και για όσους δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης (eGFR) ήταν 26,5 ml/min/1,73 m².

Δεν υπήρξαν κριτήρια ένταξης στην μελέτη όσον αφορά τα λιπίδια. Η μέση LDL-C κατά την έναρξη ήταν 108 mg/dl. Μετά από έναν χρόνο, η LDL-C μειώθηκε στο 26% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με σιμβαστατίνη 20 mg και 38% με εξετιμώμενη/σιμβαστατίνη 10/20mg συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πια την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης.

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

Το κύριο τελικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι η εξετιμώμενη/σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων (749 ασθενείς με συμβάματα στην ομάδα με εικονικό φάρμακο έναντι 639 στην ομάδα της εξετιμώμενης/σιμβαστατίνης) με μείωση του

σχετικού κινδύνου κατά 16% ($p=0,001$).

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

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

Πίνακας 4
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη SHARP^α

Έκβαση	Εξετιμίμη/σιμβαστατίνη 10/20 (n = 4,650)	Εικονικό φάρμακο (n = 4,620)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	P-value
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα	701 (15.1%)	814 (17.6%)	0.85 (0.77-0.94)	0.001
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα Μυοκαρδίου	134 (2.9%)	159 (3.4%)	0.84 (0.66-1.05)	0.12
Καρδιακός θάνατος	253 (5.4%)	272 (5.9%)	0.93 (0.78-1.10)	0.38
Οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο	171 (3.7%)	210 (4.5%)	0.81 (0.66-0.99)	0.038
Μη-αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	131 (2.8%)	174 (3.8%)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	45 (1.0%)	37 (0.8%)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
Οποιαδήποτε επαναγγείωση	284 (6.1%)	352 (7.6%)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
Μείζονα Αθηροσκληρωτικά Συμβάματα ^β	526(11.3%)	619(13.4%)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

^α Ανάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμη/σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο είτε κατά την έναρξη είτε κατά τον χρόνο 1.

^β MAE; ορίζεται ως σύνθεση μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίος θάνατος, μη-αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιαδήποτε επαναγγείωση.

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

Στένωση Αορτής

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

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

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Το ZETIVASIM είναι βιοϊσοδύναμο με τη συγχορήγηση της εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης.

Εξετιμίμπη

Κατόπιν χορήγησης από στόματος, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται σε μεγάλο βαθμό σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο εξετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C max) απαντώνται μέσα σε 1 έως 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης και 4 έως 12 ώρες για την εξετιμίμπη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης δεν μπορεί να προσδιορισθεί επειδή το συστατικό είναι ουσιαστικά αδιάλυτο σε υδατικά διαλύματα, κατάλληλα για ενέσιμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή μη λιπαρά), δεν έχει επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμπης, όταν αυτή χορηγήθηκε ως δισκία 10 mg.

Σιμβαστατίνη

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

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

Κατανομή

Εξετιμίμπη

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

Σιμβαστατίνη

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

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

Βιομετασχηματισμός

Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύζευξης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα αποτελώντας περίπου 10 έως 20% και 80 έως 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα αντιστοίχως. Αμφότερα, η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμπης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμπης είναι περίπου 22 ώρες.

Σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη είναι μία ανενεργός λακτόνη, που εύκολα υδρολύεται in vivo στο αντίστοιχο β-υδρόξυ οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Η υδρόλυση λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ και ο ρυθμός υδρόλυσης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ βραδύς. Στον άνθρωπο η σιμβαστατίνη απορροφάται καλά και υφίσταται εκτενή απέκκριση πρώτης διόδου στο ήπαρ. Η απέκκριση στο ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή του αίματος. Το ήπαρ είναι η κύρια περιοχή δράσης με επακόλουθη απέκκριση ισοδύναμων ενώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος στη χολή. Συνεπώς η διαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία είναι μικρή.

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

Αποβολή

Εξετιμίμψη

Κατόπιν χορήγησης από στόματος ¹⁴C- εξετιμίμψης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμψη αποτελούσε περίπου το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78% και 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας επανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντιστοίχως κατά τη διάρκεια συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Σιμβαστατίνη

Το οξύ της σιμβαστατίνης μεταφέρεται ενεργά εντός των ηπατικών κυττάρων από τον μεταφορέα OATP1B1.

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της BCRP.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg, η μέση συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7- φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh score 5 ή 6) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh score 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές κατά την ημέρα 1 και ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτήθηκε αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (Child Pugh score >9) ηπατική δυσλειτουργία, η εξετιμίμπη δεν συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Εξετιμίμπη

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

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

Σιμβαστατίνη

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

Φύλο

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

Πολυμορφισμός SLCO1B1

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες συνδυασμού με εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά οι τυπικές αντιδράσεις που σχετίζονται με στατίνες. Μερικές από τις τοξικές αντιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από ότι είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνον με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μετά από χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίστηκαν στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε

αρουραίους μόνον μετά από έκθεση σε δόσεις οι οποίες ήταν αρκετές φορές μεγαλύτερες από ότι η ανθρώπινη θεραπευτική δόση (περίπου 20 φορές το επίπεδο AUC για σιμβαστατίνη και 1.800 φορές το επίπεδο AUC για τον ενεργό μεταβολίτη). Δεν υπήρξε απόδειξη ότι η συγχορήγηση της εξετιμίμπης επηρέασε την μυτοξική δυνατότητα της σιμβαστατίνης.

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

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

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

Εξετιμίμπη

Μελέτες σε ζώα για χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποιο όργανο για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες εξετιμίμπη ($\geq 0,03$ mg/kg ημερησίως) η συγκέντρωση χοληστερόλης στην χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μία μελέτη ενός έτους σε 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 αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση της εξετιμίμπης.

Έλεγχοι καρκινογένεσης μακράς διάρκειας με την εξετιμίμπη ήταν αρνητικοί.

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

Σιμβαστατίνη

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

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)
Υπρομελλόζη (E 464)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E 468)
Προπυλεστέρας γαλλικός (E 310)
Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E 320)
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E 330)
Λαουροθειϊκό νάτριο (E 487)
Μαγνήσιο στεατικό (E 470b)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C .

Κυψέλες: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φιάλες: Φυλάσσετε τις φιάλες ερμητικά κλειστές στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ZETIVASIM 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, και 10 mg/40 mg

Φιάλες HDPE, με πώμα πολυπροπυλενίου και επένδυση που παρέχει προστασία από τη θερμότητα. Οι φιάλες περιέχουν ένα κάνιστρο με μοριακό κόσκινο 2g ως ξηραντικό.

Συσκευασία: 100 δισκία

ZETIVASIM 10 mg/80 mg

Φιάλες HDPE, με πώμα πολυπροπυλενίου και επένδυση που παρέχει προστασία από τη θερμότητα. Οι φιάλες περιέχουν ένα κάνιστρο με μοριακό κόσκινο 2g ως ξηραντικό.

Συσκευασία: 90 δισκία

ZETIVASIM 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg και 10 mg/80 mg

Κυψέλες PVC-Αλουμινίου-OPA / Αλουμινίου:

Συσκευασίες: 7, 10, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, πολυσυσκευασία που περιέχει 98 (2 κουτιά των 49), 100, 196, 300 ή 392 δισκίων.

Κυψέλες μοναδιαίων δόσεων PVC-Αλουμινίου-OPA / Αλουμινίου:

Συσκευασίες: 30, 50, 100, ή 300 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας
145 64 Κηφισιά, Αττική, Ελλάδα

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ