

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 10 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).>

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 20 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).>

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 40 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).>

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης και 80 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).>

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/10 mg περιέχει 2,74 mg λακτόζης.

Κάθε δισκίο EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/20 mg περιέχει 3,76 mg λακτόζης.

Κάθε δισκίο EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/40 mg περιέχει 5,81 mg λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Στρογγυλά, λευκού χρώματος, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διάμετρο 8,1 mm περίπου.

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ωοειδή, λευκού χρώματος, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διαστάσεις 11,6 x 7,1 mm περίπου.

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σχήματος καψακίου, λευκού χρώματος, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διαστάσεις 16,1 x 6,1 mm περίπου.

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Επιμήκη, κίτρινου χρώματος, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διαστάσεις 19,1 x 7,6 mm περίπου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 5.1) σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο (ΣΚΝ) και ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) οι οποίοι είτε έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με στατίνη είτε όχι.

Υπερχοληστερολαιμία

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα για χρήση σε ενήλικες με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία όταν η χορήγηση ενός προϊόντος συνδυασμού κρίνεται κατάλληλη.

- ασθενείς οι οποίοι δεν ρυθμίζονται κατάλληλα μόνο με στατίνη
- ασθενείς οι οποίοι ήδη λαμβάνουν θεραπεία με στατίνη και εξετιμίμπη

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα σε ενήλικες με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH). Οι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (πχ. αφαίρεση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας [LDL]).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπερχοληστερολαιμία και/ή στεφανιαία καρδιακή νόσος (με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ))

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη διαιτητική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων και να τη συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM.

Το δοσολογικό εύρος του EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM είναι από 10/10 mg ημερησίως έως 10/80 mg ημερησίως. Η τυπική δοσολογία είναι 10/10 mg μία φορά την ημέρα. Κατά την έναρξη της θεραπείας ή την αναπροσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το επίπεδο της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C), η κατάσταση κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και η ανταπόκριση στην τρέχουσα θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης.

Η δόση του EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM πρέπει να εξατομικεύεται βάσει της γνωστής αποτελεσματικότητας των διαφόρων περιεκτικοτήτων δόσεων (βλ. παράγραφο 5.1, Πίνακα 4) και την ανταπόκριση στην τρέχουσα θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων ή σε μεγαλύτερο διάστημα.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η δόση του EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι από 10/10 έως 10/80 mg ημερησίως.

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM μπορεί να χορηγηθεί ως συμπληρωματικό άλλων θεραπειών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση LDL) σε αυτούς τους ασθενείς ή εάν τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Η δόση του EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM θα πρέπει να χορηγείται είτε εντός διαστήματος ≥ 2 ώρες πριν ή ≥ 4 ώρες μετά από τη χορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αντιικούς παράγοντες ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη έναντι της ηπατίτιδας C ταυτόχρονα με το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM, η δόση του EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM προορίζεται για από του στόματος χρήση. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό).

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM μπορεί να χορηγείται ως εφάπαξ δόση οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

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

Η θεραπεία με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, καθώς και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή με ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών στον ορό που υπερβαίνουν το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN).

Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τους αντιιικούς παράγοντες γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη κατά της ηπατίτιδας C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια/ραβδομύολυση

Μετά από την κυκλοφορία της εξετιμίμπης στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας και ραβδομύολυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφάνισαν ραβδομύολυση λάμβαναν στατίνη ταυτόχρονα με εξετιμίμπη. Ωστόσο, ραβδομύολυση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη μονοθεραπεία με εξετιμίμπη και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εξετιμίμπης σε θεραπεία με άλλους παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύολυσης.

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM περιέχει ατορβαστατίνη. Η ατορβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ενδέχεται σε σπάνιες περιπτώσεις να επηρεάσει τους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια που μπορεί να εξελιχθούν σε ραβδομύολυση, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) (> 10 φορές το ULN), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία που ενδέχεται να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια.

Πριν από τη θεραπεία

Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύολυση. Θα πρέπει να γίνεται μέτρηση του επιπέδου της CPK πριν από την έναρξη της θεραπείας στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με μια στατίνη ή φιβράτη
- προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή κατανάλωσης σημαντικών ποσοτήτων αλκοόλ
- σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών), η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με την παρουσία άλλων παραγόντων προδιάθεσης για ραβδομύολυση
- περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα, όπως οι αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5) και οι ειδικοί πληθυσμοί συμπεριλαμβανομένων των γενετικών υποπληθυσμών (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη (> 5 φορές το ULN), η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινήσει.

Μέτρηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης

Η μέτρηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) δεν θα πρέπει να γίνεται μετά από κοπιαστική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, καθώς αυτό καθιστά δύσκολη την ερμηνεία της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (> 5 φορές το ULN), θα πρέπει να γίνεται ξανά μέτρηση των επιπέδων εντός διαστήματος 5 έως 7 ημερών για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκό πόνο, κράμπες ή αδυναμία, ιδίως εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό, ή εάν τα μυϊκά σημεία και συμπτώματα επιμένουν μετά τη διακοπή της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης.
- Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται στο διάστημα κατά το οποίο ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι αυτά τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα της CPK είναι αυξημένα έως $\leq 5 \times \text{ULN}$, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα, τότε μπορεί να εξεταστεί η επανέναρξη της θεραπείας με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη ή η έναρξη της αγωγής με άλλο σκεύασμα που περιέχει στατίνη στη χαμηλότερη δυνατή δόση και υπό στενή παρακολούθηση.
- Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστεί κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της CPK (> 10 φορές το ULN) ή εάν υπάρχει διάγνωση ή υποψία ραβδομυόλυσης.
- Κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM). Η διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από εμμένουσα αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης στον ορό, τα οποία διατηρούνται παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα προϊόντα

Λόγω του συστατικού ατορβαστατίνη του EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM, ο κίνδυνος ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα όπως οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή οι πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθορομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, καθώς και ορισμένοι αναστολείς πρωτεασών HIV συμπεριλαμβανομένων της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, του συνδυασμού τιπραναβίρης/ριτοναβίρης κ.λπ). Ο κίνδυνος μυοπάθειας ενδέχεται επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζίλης και άλλων παραγώγων ινικού οξέος, αντιικών παραγόντων για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (μποσεπρεβίρης, τελαπρεβίρης, συνδυασμού ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης), ερυθρομυκίνης ή νιασίνης. Εάν είναι δυνατόν, αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές (χωρίς αλληλεπίδραση) θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Η ατορβαστατίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς όπου η χρήση συστηματικών χορηγούμενου φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανατηφόρων εκβάσεων) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσει συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου επτά ημέρες μετά από την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος, π.χ., για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχρόνησης εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης και φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Δαπτομυκίνη

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας και/ή ραβδομύολυσης με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. ατορβαστατίνη και εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη) όταν συγχρησιμοποιούνται με δαπτομυκίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης με τη δαπτομυκίνη, καθώς καθένας από τους δύο παράγοντες μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια και/ή ραβδομύολυση όταν χορηγείται μεμονωμένα. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης της δαπτομυκίνης ώστε να λάβετε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτή την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. ατορβαστατίνη και εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη), καθώς και για περαιτέρω καθοδήγηση σχετικά με την παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.5.).

Μυασθένεια gravis και μυασθένεια του οφθαλμού

Σε λίγες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες επάγουν de novo ή επιδεινώνουν την προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis ή μυασθένεια του οφθαλμού (βλέπε παράγραφο 4.8). Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων. Έχουν αναφερθεί υποτροπές σε περιπτώσεις που χορηγήθηκε/επαναχορηγήθηκε η ίδια ή μια διαφορετική στατίνη.

Ηπατικά ένζυμα

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχρηστήσεως σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις (≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]) των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Θα πρέπει να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία των ασθενών που εμφανίζουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη. Ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου υποχωρήσει(ουν) η/οι μη φυσιολογική(ές) τιμή(ές). Σε περίπτωση εμμένουσας αύξησης των τρανσαμινασών μεγαλύτερης από 3 φορές το ULN, συνιστάται μείωση της δόσης ή απόσυρση της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης.

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

Ηπατική ανεπάρκεια

Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεν συνιστάται η χορήγηση εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Φιβράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης χορηγούμενης με φιβράτες δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, δεν συνιστάται η συγχρηστήσεως εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης με φιβράτες (βλ. παράγραφο 4.5).

Κυκλοσπορίνη

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιπηκτικά

Εάν η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή στη φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με επιθετική μείωση των επιπέδων χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

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

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικά σπάνια περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδιαίτερα με τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία ότι ο ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας, για τα οποία απαιτείται η καθιερωμένη αντιμετώπιση του διαβήτη.

Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου από τη χρήση στατινών και συνεπώς δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία για διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/l, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση), θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Έκδοχα

Τα EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg and 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM περιέχει νάτριο.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν σε ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης. Φαρμακευτικά ή φυτικά προϊόντα που αναστέλλουν ορισμένα ένζυμα (π.χ. CYP3A4) ή/και τα μονοπάτια του μεταφορέα (π.χ. OATP1B) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης.

Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης όλων των συγχωρηγούμενων φαρμάκων ώστε να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με την

ατορβαστατίνη ή/και το ενδεχόμενο μεταβολών του ενζύμου ή του μεταφορέα καθώς και για πιθανές προσαρμογές στη δόση και τα δοσολογικά σχήματα.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα για τους ηπατικούς μεταφορείς, το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και τον μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης αποτελούν υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη αναγνωρίζεται επίσης ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής της πολυανθεκτικής πρωτεΐνης 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP), που ενδέχεται να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση της ατορβαστατίνης μέσω της χολής (βλ. παράγραφο 5.2). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεϊνών μεταφοράς ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος ενδέχεται επίσης να είναι αυξημένος κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα επαγωγής μυοπάθειας, όπως τα παράγωγα του ινικού οξέος και η εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.4.).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη συγχωρηγήθηκε με την ατορβαστατίνη.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη

Εξετιμίμπη

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

Χολεστυραμίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη+ γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης) περίπου κατά 55%. Η επιπρόσθετη μείωση της χοληστερόλης με χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C) λόγω της προσθήκης της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης στη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κυκλοσπορίνη: Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με έναν υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμπη σε μία άλλη μελέτη (n = 17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ο οποίος λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλά άλλα φαρμακευτικά προϊόντα παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12 φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταυτόχρονα λάμβαναν μόνο εξετιμίμπη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, η καθημερινή χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με μία εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης 100 mg κατά την Ημέρα 7 οδήγησε σε μέση αύξηση 15% στην AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με μια εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνον. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχωρηγής της εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Φιβράτες: Ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζύλης 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 εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης με φιβράτες δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ατορβαστατίνη

Αναστολείς του CYP3A4: Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1 και ειδικές πληροφορίες παρακάτω). Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της HCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη) και αναστολείς της HIV πρωτεάσης (συμπεριλαμβανομένων της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, κλπ.) θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατόν. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική και μέγιστη δόση εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. Πίνακα 1).

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

Αναστολείς της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP): Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που αποτελούν αναστολείς της BCRP (π.χ. ελμπασβίρη και γκραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας. Επομένως, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της ατορβαστατίνης με βάση τη συνταγογραφούμενη δόση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ελμπασβίρης και της γκραζοπρεβίρης με ατορβαστατίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα κατά 1,9 φορές (βλ. Πίνακα 1). Συνεπώς, η δόση του φαρμάκου δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20/10 mg ημερησίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικές αγωγές με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4: Ταυτόχρονη χορήγηση της ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπικίνη, υπερικό (St. John's wort)) μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπικίνης (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A4 και αναστολή του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1), συνιστάται η συγχορήγηση εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη ταυτόχρονα, καθώς η καθυστέρηση της χορήγησης ατορβαστατίνης μετά από χορήγηση ριφαμπικίνης έχει συσχετισθεί με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η επίδραση της ριφαμπικίνης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι, ωστόσο, γνωστή και εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητά

Αναστολείς μεταφοράς: Οι αναστολείς πρωτεϊνών μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν την συστηματική έκθεση στην ατορβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής

των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται μείωση της δόσης του φαρμάκου και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 1).

Γεμφιβροζίλη/παράγωγα ινικού οξέος: Η χρήση φιβρατών ως μονοθεραπείας σχετίζεται περιστασιακά με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση παραγώγων ινικού οξέος και ατορβαστατίνης.

Εξετιμίμπη: Η χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπείας έχει συνδεθεί με περιστατικά που σχετίζονται με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση αυτών των περιστατικών μπορεί επομένως να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Κολεστιπόλη: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%), όταν η κολεστιπόλη συγχωρήθηκε με ατορβαστατίνη. Ωστόσο, όταν η ατορβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχωρούνταν, οι επιδράσεις στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερες από ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγούνταν μεμονωμένα.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχωρήγηση συστηματικώς χορηγούμενου φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός, είτε και τα δύο) δεν είναι ακόμη γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων εκβάσεων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικό φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ατορβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. **Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.**

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

Δαπτομυκίνη: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και/ή ραβδομυόλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης και της δαπτομυκίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της προσωρινής διακοπής της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Μποσεπρεβίρη: Η έκθεση στην ατορβαστατίνη αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε μαζί με μποσεπρεβίρη. Όταν απαιτείται συγχωρήγηση εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης με τη χαμηλότερη δυνατή δόση εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης, με τιτλοποίηση μέχρι την επιθυμητή κλινική επίδραση κατά τον έλεγχο της ασφάλειας και χωρίς να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη, η δόση της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης με την μποσεπρεβίρη.

Επιδράσεις της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Εξετιμίμπη

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

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

Ωστόσο, έχουν γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά για αύξηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή σε φλουινδιόνη. Εάν η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή στη φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ατορβαστατίνη

Διγοξίνη: Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν ελαφρώς. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

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

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

Παρόλο που μόνο σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι δεν συντελούνται σημαντικές μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης. Όταν τεκμηριωθεί σταθεροποίηση του χρόνου προθρομβίνης, ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να παρακολουθείται στα χρονικά διαστήματα που συνιστώνται συνήθως σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης μεταβληθεί ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή μεταβολές στον χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Πίνακας 1

Επίδραση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης

Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη
	Δόση (mg)	Μεταβολή στα επίπεδα της AUC *	Κλινική σύσταση #
Τιπραναβίρη 500 mg BID / Ριτοναβίρη 200 mg BID, 8 ημέρες (Ημέρες 14 έως 21)	40 mg την Ημέρα 1 10 mg την Ημέρα 20	↑ 9,4 φορές	Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η συγχωρήγηση με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/10 mg εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg OD για 28 ημέρες	↑ 8,7	
Λοπιναβίρη 400 mg BID / Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	20 mg OD για 4 ημέρες	↑ 5,9	Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η συγχωρήγηση με

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		Εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη
	Δόση (mg)	Μεταβολή στα επίπεδα της AUC *	Κλινική σύσταση #
Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID, 9 ημέρες	80 mg OD για 8 ημέρες	↑ 4,4 φορές	εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις συντήρησης εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης. Εάν οι δόσεις εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης υπερβαίνουν τα 10/20 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Σακουϊναβίρη 400 mg BID / Ριτοναβίρη 300 mg BID από τις ημέρες 5-7, αύξηση στα 400 mg BID την Ημέρα 8, ημέρες 5-18, 30 λεπτά μετά από τη λήψη δόσης ατορβαστατίνης	40 mg OD για 4 ημέρες	↑ 3,9 φορές	Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η συγχορήγηση με εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις συντήρησης εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης. Εάν οι δόσεις εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης υπερβαίνουν τα 10/40 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Δαρουναβίρη 300 mg BID / Ριτοναβίρη 100 mg BID, 9 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑ 3,3 φορές	
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 4 ημέρες	40 mg, SD	↑ 3,3 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID / Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑ 2,5 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 1.400 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑ 2,3 φορές	
Νελφιναβίρη 1.250 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 28 ημέρες	↑ 1,7 φορές ^	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Χυμός γκρέιπφρουτ, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης.
Διλτιαζέμη 240 mg OD, 28 ημέρες	40 mg SD	↑ 51%	Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών κατόπιν έναρξης ή αναπροσαρμογής της δόσης της διλτιαζέμης.
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	10 mg SD	↑ 33 % ^	Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, εφάπαξ δόση	80 mg, SD	↑ 18%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg QID, 2 εβδομάδες	10 mg OD για 4 εβδομάδες	↓ λιγότερο από 1 % ^	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αργιλίου, 30 ml QID, 2 εβδομάδες	10 mg OD για 4 εβδομάδες	↓ 35 % ^	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg OD, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	↓ 41%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
ΡΙφαμπικίνη 600 mg OD, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)	40 mg, SD	↑ 30%	Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης και ριφαμπικίνης, με κλινική παρακολούθηση.
ΡΙφαμπικίνη 600 mg OD, 5 ημέρες (χωριστές δόσεις)	40 mg, SD	↓ 80%	

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		Εξετιμίμνη/ατορβαστατίνη
	Δόση (mg)	Μεταβολή στα επίπεδα της AUC ^{&}	Κλινική σύσταση [#]
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	40 mg, SD	↑ 35%	Δεν συνιστάται.
Φαινοφιβράτη 160 mg OD, 7 ημέρες	40 mg, SD	↑ 3%	Δεν συνιστάται.
Μποσεπρεβίρη 800 mg TID, 7 ημέρες	40 mg, SD	↑ 2,3	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η δόση της εξετιμίμνης/ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg κατά τη συγχορήγηση με μποσεπρεβίρη.
Ελμπασβίρη 50 mg OD / Γκραζοπρεβίρη 200 mg OD, 13 ημέρες	10 mg, SD	↑ 1,94	Η δόση της εξετιμίμνης/ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 10/20 mg κατά τη συγχορήγηση με προϊόντα τα οποία περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη.
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg OD / Πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	10 mg OD για 7 ημέρες	↑ 8,3	Η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

[&] Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές x φορές απεικονίζουν απλή αναλογία μεταξύ συγχορήγησης και χορήγησης ατορβαστατίνης μόνο (δηλ., 1 φορά = καμία μεταβολή). Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις εκατό (%) απεικονίζουν την επί τοις εκατό (%) διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλ., 0% = καμία μεταβολή).

[#] Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5 για κλινική σημαντικότητα.

- Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά τα οποία αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορούν να αυξήσουν στο πλάσμα τις συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η λήψη ενός ποτηριού των 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC του δραστικού ορθοϋδροξυ-μεταβολίτη κατά 20,4%. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (περισσότερο από 1,2 l για 5 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC της δραστικής (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες).

[^] Ολική ισοδύναμη δραστηριότητα ατορβαστατίνης.

Η αύξηση παρουσιάζεται με την ένδειξη “↑”, η μείωση με την ένδειξη “↓”

OD = άπαξ ημερησίως, SD = εφάπαξ δόση, BID = δις ημερησίως, TID = τρις ημερησίως, QID = τετράκις ημερησίως.

Πίνακας 2

Επίδραση της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Ατορβαστατίνη και δοσολογικό σχήμα	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν		Εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη
	Φαρμακευτικό προϊόν / δόση (mg)	Μεταβολή στα επίπεδα της AUC &	Κλινική σύσταση
80 mg OD για 10 ημέρες	Διγοξίνη 0,25 mg OD, 20 ημέρες	↑ 15%	Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg OD για 22 ημέρες	Από του στόματος αντισυλληπτικά OD, 2 μήνες • νοραιθυνδρόνη 1 mg • αιθυνυλ-οιστραδιόλη 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
80 mg OD για 15 ημέρες	* Φαιναζόνη, 600 mg SD	↑ 3%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg OD για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1.400 mg BID, 14 ημέρες	↓ 27%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.

& Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις εκατό (%) απεικονίζουν την επί τοις εκατό (%) διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλ., 0% = καμία μεταβολή).

* Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φαιναζόνης έδειξε μικρή ή καμία επίδραση στην κάθαρση της φαιναζόνης.

Η αύξηση παρουσιάζεται με την ένδειξη “↑”, η μείωση με την ένδειξη “↓”

OD = άπαξ ημερησίως, SD = εφάπαξ δόση, BID = δις ημερησίως

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κύηση

Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια διαδικασία και συνήθως η διακοπή της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να έχει μικρή επίδραση στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη

Η εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που είναι έγκυες, προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υποψιάζονται πως είναι έγκυες. Η θεραπεία με εξετιμίμηση/ατορβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να εξακριβωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση εξετιμίμησης και ατορβαστατίνης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια κύησης έδειξε ότι σε έλεγχο σχετικό με τις αρθρώσεις υπήρξε μια αύξηση στις σκελετικές μεταβολή «μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων» στην ομάδα υψηλής δόσης εξετιμίμησης/ατορβαστατίνης. Αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με τη μείωση που παρατηρήθηκε στο σωματικό βάρος των εμβρύων. Σε κουνέλια σε κατάσταση εγκυμοσύνης παρατηρήθηκε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σκελετικών δυσμορφιών (συνενωμένων στερνιδίων, συνενωμένων ουραίων σπονδύλων και ασύμμετρων μεταβολών στερνιδίων).

Ατορβαστατίνη

Η ασφάλεια σε εγκύους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ατορβαστατίνη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομητρικής έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε

πειραματόζωα έχουν καταδείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Η θεραπεία της μητέρας με ατορβαστατίνη κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού στο έμβryo, το οποίο είναι η πρόδρομος ένωση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Εξετιμίμηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της εξετιμίμης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε πειραματόζωα για τη χρήση της εξετιμίμης ως μονοθεραπείας δεν έχουν δείξει άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τη γέννηση ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Η εξετιμίμη/ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που λαμβάνουν εξετιμίμη/ατορβαστατίνη δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η εξετιμίμη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι παρόμοιες με αυτές στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν τα δραστικά συστατικά της εξετιμίμης/ατορβαστατίνης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με την εξετιμίμη/ατορβαστατίνη.

Ατορβαστατίνη

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών.

Εξετιμίμηση

Η εξετιμίμη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η εξετιμίμη/ατορβαστατίνη έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ζάλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η εξετιμίμη/ατορβαστατίνη (ή η συγχορήγηση εξετιμίμης και ατορβαστατίνης που ισοδυναμεί με εξετιμίμη/ατορβαστατίνη) έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε περισσότερους από 2.400 ασθενείς σε 7 κλινικές δοκιμές.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες εξετιμίμης/ατορβαστατίνης (ή συγχορήγησης εξετιμίμης και ατορβαστατίνης που ισοδυναμεί με εξετιμίμη/ατορβαστατίνη) ή εξετιμίμης ή ατορβαστατίνης ή αναφέρθηκαν μετά από την κυκλοφορία στην αγορά με την εξετιμίμη/ατορβαστατίνη ή την εξετιμίμη ή την ατορβαστατίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές	Γρίπη
Μη γνωστές	Ρινοφαρυγγίτιδα.
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Θρομβοπενία.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές	Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας, του αγγειοιδήματος, του εξανθήματος και της κνίδωσης.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μη γνωστές	Μειωμένη όρεξη, ανορεξία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία.
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Κατάθλιψη, αϋπνία, διαταραχή ύπνου
Μη γνωστές	Εφιάλτες.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ζάλη, δυσγευσία, κεφαλαλγία, παραισθησία.
Μη γνωστές	Υπαισθησία, αμνησία, περιφερική νευροπάθεια, μυασθένεια gravis.
Οφθαλμικές διαταραχές	
Μη γνωστές	Θαμπή όραση, διαταραχή όρασης, μυασθένεια του οφθαλμού.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Μη γνωστές	Εμβόες, απώλεια ακοής.
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Φλεβοκομβική βραδυκαρδία.
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Εξάψεις.
Μη γνωστές	Υπέρταση.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Όχι συχνές	Δύσπνοια.
Μη γνωστές	Βήχας, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη.
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Διάρροια.
Όχι συχνές	Κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, συχνές κενώσεις, γαστρίτιδα, ναυτία, δυσφορία του στομάχου.
Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ερυνγή, έμετος, ξηροστομία.
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα, χολόσταση, θανατηφόρος και μη θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Ακμή, κνίδωση.

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Μη γνωστές	Αλωπεκία, δερματικό εξάνθημα, κνησμός, πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα, πομφολυγώδης δερματίτιδα συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Μυαλγία.
Όχι συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκή κόπωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα.
Μη γνωστές	Μυοπάθεια/ραβδομύολυση, ρήξη μυών, τενοντοπάθεια (μερικές φορές επιπλέκεται από ρήξη), πόνος στον αυχένα, οίδημα αρθρώσεων, μυοσίτιδα, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Μη γνωστές	Γυναικομαστία.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές	Εξασθένηση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, οίδημα.
Μη γνωστές	Θωρακικό άλγος, άλγος, περιφερικό οίδημα, πυρεξία.
Παρακλινικές εξετάσεις	
Όχι συχνές	Αυξημένη ALT ή/και AST, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) στο αίμα, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, αυξημένο σωματικό βάρος.
Μη γνωστές	Λευκοκύτταρα ούρων θετικά.

Τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η επίπτωση των κλινικά σημαντικών αυξήσεων στις τρανσαμινάσες ορού (ALT και/ή AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, συνεχόμενα) ήταν 0,6% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικώς ασυμπτωματικές, δεν σχετίστηκαν με χολόσταση, και επανήλθαν στην αρχική τιμή αυθόρμητα ή μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

- σεξουαλική δυσλειτουργία
- σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά μετά από μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)
- σακχαρώδης διαβήτης: η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, ΔΜΣ $> 30 \text{ kg/m}^2$, 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:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Θα πρέπει να διεξάγονται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας και να παρακολουθούνται τα επίπεδα της CPK στον ορό.

Εξετιμίμπη

Σε κλινικές μελέτες η χορήγηση της εξετιμίμπης, 50 mg/ημερησίως σε 15 υγιή άτομα για έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημερησίως σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία 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 χορηγούμενες από του στόματος εφάπαξ δόσεις των 5.000 mg/kg εξετιμίμπης σε αρουραίους και ποντικούς και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

Ατορβαστατίνη

Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης της ατορβαστατίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να ενισχύσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων, συνδυασμός διαφόρων τροποποιητικών παραγόντων των λιπιδίων, κωδικός ATC: C10BA05

Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη είναι ένα προϊόν μείωσης των λιπιδίων το οποίο αναστέλλει εκλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών και αναστέλλει την ενδογενή βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

Μηχανισμός δράσης

Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη

Η χοληστερόλη στο πλάσμα προέρχεται από την εντερική απορρόφηση και την ενδογενή σύνθεση. Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM περιέχει εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη, δύο ενώσεις με αλληλοσυμπληρούμενους μηχανισμούς δράσης που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων. Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη μειώνει την αυξημένη ολική χοληστερόλη (ολική C), τη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη B (Apo B), τα τριγλυκερίδια (TG) και τη λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης μη υψηλής πυκνότητας (μη-HDL-C) και αυξάνει τη λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL-C) μέσω της διπλής αναστολής της απορρόφησης και βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη αναστέλλει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης. Η εξετιμίμπη είναι δραστική από στόματος και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες ουσιών που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ. στατίνες, δεσμευτικοί παράγοντες των χολικών οξέων [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος, και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμπης είναι ο μεταφορέας στερολών, Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Η εξετιμίμπη εντοπίζεται στην ψηκτροειδή παρυφή του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, με αποτέλεσμα τη μείωση της παροχής εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και από κοινού οι δύο αυτοί

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

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

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του περιοριστικού της ταχύτητας ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου A σε μεβαλονικό, μια πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται σε λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), που απελευθερώνονται στο πλάσμα ώστε να μεταφέρουν τη χοληστερόλη στους περιφερικούς ιστούς. Οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) σχηματίζονται από τη VLDL και καταβολίζονται κυρίως μέσω υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας προς την LDL (υποδοχέας LDL).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών στον ορό αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και συνακόλουθα τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL ηπατικών υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων για την ενίσχυση της πρόσληψης και του καταβολισμού της LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή της LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων σε συνδυασμό με μια ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά τη LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έναν πληθυσμό ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα επίπεδα λιπιδίων.

Σε μια μελέτη ανταπόκρισης στη δόση η ατορβαστατίνη αποδείχτηκε ότι ελαττώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης B (34% -50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις της HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης A1. Διαπιστώνεται συνέπεια μεταξύ αυτών των αποτελεσμάτων και των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη B (Apo B) και τα τριγλυκερίδια (TG), και αύξησε την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (HDL-C) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 628 ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο, εξετιμίμπη (10 mg), ατορβαστατίνη (10 mg, 20 mg, 40 mg ή 80 mg), ή συγχρηγούμενη εξετιμίμπη και ατορβαστατίνη που ισοδυναμεί με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη (10/10, 10/20, 10/40, και 10/80) για έως και 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς που έλαβαν όλες τις δόσεις εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης συγκρίθηκαν με εκείνους που έλαβαν όλες τις δόσεις ατορβαστατίνης. Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα ολικής-C,

LDL-C, Apo B, TG, και μη-HDL-C, και αύξησε τα επίπεδα της HDL-C σημαντικά περισσότερο σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη ως μονοθεραπεία. (Βλέπε Πίνακα 4.)

Πίνακας 4

Ανταπόκριση στην εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία (μέση ^a % μεταβολή στις 12 εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης ^b κατά την οποία οι ασθενείς δεν λάμβαναν τη θεραπεία)

Θεραπεία (Ημερήσια δόση)	N	Ολική-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Μη-HDL-C
Συγκεντρωτικά δεδομένα (όλες οι δόσεις εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Συγκεντρωτικά δεδομένα (όλες οι δόσεις ατορβαστατίνης) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Εξετιμίμπη 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Εικονικό φάρμακο	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη ανά δόση							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Ατορβαστατίνη ανά δόση							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Μέση % μεταβολή από την έναρξη της μελέτης για τα τριγλυκερίδια

^b Έναρξη - υπό φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα επίπεδα λιπιδίων

^c Συγκεντρωτικά δεδομένα εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης (10/10-10/80 mg) μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα ολικής-C, LDL-C, Apo B, TG, μη-HDL-C, και αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα της HDL-C συγκριτικά με όλες τις δόσεις της ατορβαστατίνης συγκεντρωτικά (10-80 mg)

Σε μία ελεγχόμενη μελέτη, τη μελέτη Τιτλοποίηση της ατορβαστατίνης έναντι της εξετιμίμπης ως προσθήκη στην ατορβαστατίνη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (TEMPO), 184 ασθενείς, με επίπεδα LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l και $\leq 4,1$ mmol/l και σε μετρίως υψηλό κίνδυνο για CHD, έλαβαν ατορβαστατίνη 20 mg για ελάχιστο διάστημα 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς που δεν βρίσκονταν σε επίπεδα LDL-C $< 2,6$ mmol/l τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη είτε συγχορηγούμενης εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης (τα οποία ισοδυναμούν με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/20) είτε ατορβαστατίνης 40 mg για 6 εβδομάδες.

Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/20 ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερη από τον διπλασιασμό της δόσης της ατορβαστατίνης στα 40 mg όσον αφορά την περαιτέρω μείωση της ολικής-C (-20 % έναντι -7 %), LDL-C (-31 % έναντι -11 %), Apo B (-21 % έναντι -8 %), και μη-HDL-C (-27 % έναντι -10 %). Τα αποτελέσματα για την HDL-C και τα TG ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν σημαντικά διαφορετικά. Επίσης, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν

ατορβαστατίνη/εξετιμίμπη 10/20 πέτυχαν LDL-C < 2,6 mmol/l συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν 40 mg, 84 % έναντι 49 %.

Σε μία ελεγχόμενη μελέτη, τη μελέτη Τιτλοποίηση της εξετιμίμπης συν ατορβαστατίνη έναντι της ατορβαστατίνης στην επίτευξη χαμηλότερων στόχων LDL-C σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (EZ-PATH), 556 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με επίπεδα LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l και $\leq 4,1$ mmol/l έλαβαν ατορβαστατίνη 40 mg για ελάχιστο διάστημα 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς που δεν βρίσκονταν σε επίπεδα LDL-C < 1,8 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη είτε συγχωρηγούμενης εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης (τα οποία ισοδυναμούν με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/40) είτε ατορβαστατίνης 80 mg για 6 εβδομάδες.

Η εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/40 ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερη από τον διπλασιασμό της δόσης της ατορβαστατίνης στα 80 mg όσον αφορά την περαιτέρω μείωση της ολικής-C (-17 % έναντι -7 %), LDL-C (-27 % έναντι -11 %), Apo B (-18 % έναντι -8 %), TG (-12 % έναντι -6 %) και μη-HDL-C (-23 % έναντι -9 %). Τα αποτελέσματα για την HDL-C ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν σημαντικά διαφορετικά. Επίσης, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/40 πέτυχαν LDL-C < 1,8 mmol/l συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν 80 mg, 74 % έναντι 32 %.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 8 εβδομάδων, 308 υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη και όχι στον στόχο της LDL-C του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης Χοληστερόλης (NCEP) (LDL-C στόχο βάσει της αρχικής τιμής LDL-C και της κατάστασης κινδύνου κατά CHD) τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη είτε εξετιμίμπης 10 mg είτε εικονικού φαρμάκου ως προσθήκη στην εν εξελίξει θεραπεία με ατορβαστατίνη.

Μεταξύ των ασθενών που δεν βρίσκονταν στον στόχο της LDL-C κατά την έναρξη (~83%), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη συγχωρηγούμενη με ατορβαστατίνη πέτυχαν τον στόχο της LDL-C συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συγχωρηγούμενο με ατορβαστατίνη, 67 % έναντι 19 %. Η εξετιμίμπη ως προσθήκη στη θεραπεία με ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά περισσότερο την LDL-C σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προσθήκη στη θεραπεία με ατορβαστατίνη, 25 % έναντι 4 %. Η εξετιμίμπη ως προσθήκη στη θεραπεία με ατορβαστατίνη μείωσε, επίσης, σημαντικά τα επίπεδα ολικής-C, Apo B, και TG συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ως προσθήκη στη θεραπεία με ατορβαστατίνη.

Σε μία ελεγχόμενη, 12-εβδομάδων μελέτη φάσης 2, 1.539 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με επίπεδα LDL-C μεταξύ 2,6 και 4,1 mmol/l, υπό θεραπεία με 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη: ατορβαστατίνης 20 mg, ροσουβαστατίνης 10 mg, ή εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης 10/10. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας (Φάση I), οι ασθενείς που έλαβαν 20 mg ατορβαστατίνης και απέτυχαν να επιτύχουν επίπεδα LDL-C < 2,6 mmol/l άλλαξαν είτε σε ατορβαστατίνη 40 mg είτε εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/20 για 6 εβδομάδες (Φάση II), και παρόμοιοι ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη 10 mg κατά τη διάρκεια της Φάσης I άλλαξαν είτε σε ροσουβαστατίνη 20 mg είτε εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/20. Οι μειώσεις στα επίπεδα της LDL-C και οι συγκρίσεις ανάμεσα στην ομάδα εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης και άλλες ομάδες θεραπείας που μελετήθηκαν εμφανίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5

Ανταπόκριση στην εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη * σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με επίπεδα LDL-C μεταξύ 2,6 και 4,1 mmol/l σε θεραπεία με ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως κατά την έναρξη

Θεραπεία	N	Ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης †					
		Ολική-C	LDL-C	Apo B	TG ‡	HDL-C	Μη-HDL-C

Φάση I

Μετάβαση από ατορβαστατίνη 10 mg

Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Ατορβαστατίνη 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
Ροσουβαστατίνη 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]

Φάση II

Μετάβαση από ατορβαστατίνη 20 mg

Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Ατορβαστατίνη 40 mg	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b

Μετάβαση από ροσουβαστατίνη 10 mg

Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Ροσουβαστατίνη 20 mg	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 ^b	+0,8	-6,4 ^b

* Συγχωρήγηση εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης, η οποία ισοδυναμεί με εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/10 ή εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη 10/20

† M-εκτιμήσεις (βάσει της μεθόδου Huber, 95 % ΔΕ και τιμή p ελήφθησαν από την προσαρμογή ισχυρού μοντέλου παλινδρόμησης με όρους για τη θεραπεία και την έναρξη)

‡ Οι μεταβολές στον γεωμετρικό μέσο ποσοστό από την έναρξη στα TG υπολογίστηκαν με βάση τον μετασχηματισμό μέσων εκθετοποίησης των βασισμένων σε μοντέλο μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων (LS) και εκφράστηκαν ως (γεωμετρικός μέσος όρος – 1) πολλαπλασιασμένος επί 100

[§] p<0,001 έναντι εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης 10/10

[¶] p<0,01 έναντι εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης 10/10

[#] p<0,05 έναντι εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης 10/10

^b p<0,001 έναντι εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης 10/20

^b p<0,05 έναντι εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης 10/20

Ο Πίνακας 5 δεν περιέχει δεδομένα σύγκρισης των επιδράσεων της εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης 10/10 ή 10/20 σε δόσεις υψηλότερες από την ατορβαστατίνη 40 mg ή τη ροσουβαστατίνη 20 mg.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τη μελέτη Μείωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου με επιθετική μείωση της χοληστερόλης (MIRACL), οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΕΜ χωρίς έπαρμα Q ή ασταθή στηθάγχη) τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα (n = 1.538) ή εικονικό φάρμακο (n = 1.548). Η θεραπεία ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και διήρκεσε 16 εβδομάδες. Η ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα παρείχε μείωση 16 % (p = 0,048) στον κίνδυνο του συνδυασμένου κύριου τελικού σημείου: θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανάνηψη μετά από καρδιακή ανακοπή, ή ασταθής σταθερή στηθάγχη με στοιχεία μυοκαρδιακής ισχαιμίας που απαιτεί νοσηλεία. Αυτό οφείλονταν κυρίως σε 26 % μείωση στην επανανοσηλεία για την ασταθή στηθάγχη με στοιχεία μυοκαρδιακής ισχαιμίας (p = 0,018).

Το EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM περιέχει ατορβαστατίνη. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τη μελέτη Αγγλο-Σκανδιναβική δοκιμή καρδιακών εκβάσεων με σκέλος μείωσης των λιπιδίων (ASCOT-LLA), η επίδραση της ατορβαστατίνης 10 mg στη θανατηφόρο και μη θανατηφόρο CHD εκτιμήθηκε σε 10.305 υπερτασικούς ασθενείς, ηλικίας 40-80 ετών, με επίπεδα TC ≤ 6,5 mmol/l και τουλάχιστον τρεις παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάμεση διάρκεια 3,3 ετών. Η ατορβαστατίνη 10 mg μείωσε σημαντικά (p < 0,001) τον σχετικό κίνδυνο για: θανατηφόρο CHD συν μη θανατηφόρο ΕΜ κατά 36 % (μείωση απόλυτου κινδύνου = 1,1 %), συνολικά καρδιαγγειακά συμβάντα και διαδικασίες επαναγγείωσης κατά 20 % (μείωση απόλυτου κινδύνου = 1,9 %), και συνολικά στεφανιαία συμβάντα κατά 29 % (μείωση απόλυτου κινδύνου = 1,4 %).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τη Συνεργατική μελέτη της ατορβαστατίνης στον διαβήτη (CARDS), η επίδραση της ατορβαστατίνης 10 mg στα τελικά σημεία της καρδιαγγειακής

νόσου (CVD) εκτιμήθηκαν σε 2.838 ασθενείς, ηλικίας 40-75 ετών, με διαβήτη τύπου 2, έναν ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, $LDL \leq 4,1$ mmol/l, και $TG \leq 6,8$ mmol/l. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάμεση διάρκεια 3,9 ετών. Η ατορβαστατίνη 10 mg μείωσε σημαντικά ($p < 0,05$): το ποσοστό των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων κατά 37 % (μείωση απόλυτου κινδύνου = 3,2 %), τον κίνδυνο εγκεφαλικού κατά 48 % (μείωση απόλυτου κινδύνου = 1,3 %), και τον κίνδυνο ΕΜ κατά 42 % (μείωση απόλυτου κινδύνου = 1,9 %).

Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης, 18.144 ασθενείς ενεγράφησαν σε διάστημα 10 ημερών νοσηλείας για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS, είτε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [ΕΜ] είτε ασταθής στηθάγχη [UA]. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στη λήψη είτε εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10/40 mg ($n = 9.067$) είτε σιμβαστατίνης 40 mg ($n = 9.077$) και παρακολούθηθηκαν για διάμεσο διάστημα 6,0 ετών.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 63,6 έτη, το 76 % ήταν άνδρες, το 84 % ήταν Καυκάσιοι και το 27 % ήταν διαβητικοί. Η μέση τιμή LDL-C στο χρονικό σημείο ενός συμβάντος εκπλήρωσης των προϋποθέσεων της μελέτης ήταν 80 mg/dl (2,1 mmol/l) για τους ασθενείς υπό θεραπεία μείωσης των λιπιδίων ($n = 6.390$) και 101 mg/dl (2,6 mmol/l) για τους ασθενείς που δεν λάμβαναν προηγούμενη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων ($n = 11.594$). Πριν από τη νοσηλεία για το συμβάν που πληροί τις προϋποθέσεις ενός συμβάντος OEM, το 34 % των ασθενών λάμβανε θεραπεία με στατίνη. Στον ένα χρόνο, το μέσο επίπεδο LDL-C για τους ασθενείς που συνέχιζαν 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 της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν το σύνθετο τελικό σημείο που αποτελείται από τον καρδιαγγειακό θάνατο, μείζονα στεφανιαία συμβάντα (MCE: ορίζεται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που έρχεζε νοσηλείας ή οποιαδήποτε διαδικασία στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά από την ανάθεση της τυχαιοποιημένης θεραπείας) και το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη παρείχε σταδιακά αυξημένο όφελος στη μείωση του κύριου σύνθετου τελικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, MCE και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (μείωση σχετικού κινδύνου 6,4 %, $p = 0,016$). Το κύριο τελικό σημείο σημειώθηκε σε 2.572 από 9.067 ασθενείς (7ετές ποσοστό Kaplan-Meier [KM] 32,72 %) στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 2.742 από 9.077 ασθενείς (7ετές ποσοστό KM 34,67%) στην ομάδα μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. (Βλέπε Εικόνα 1 και Πίνακα 6). Αυτό το αυξητικό όφελος αναμένεται να είναι παρόμοιο με αυτό της συγχορήγησης εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου.

Υπήρξε συνολικό όφελος για όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια. Ωστόσο, υπήρξε μικρή μη σημαντική αύξηση στο αιμορραγικό επεισόδιο στην ομάδα της εξετιμίμπης - σιμβαστατίνης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Ο κίνδυνος αιμορραγικού επεισοδίου για την εξετιμίμπη συγχορηγούμενη με στατίνες υψηλότερης δραστικότητας στις μακροχρόνιες μελέτες εκβάσεων δεν έχει αξιολογηθεί.

Η επίδραση της θεραπείας της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ήταν γενικά συνεπής με τα συνολικά αποτελέσματα πολλών υποομάδων, συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της ηλικίας, της φυλής, του ιατρικού ιστορικού του σακχαρώδους διαβήτη, των αρχικών επιπέδων λιπιδίων, της προηγούμενης θεραπείας με στατίνες, του προηγούμενου εγκεφαλικού και της υπέρτασης.

Εικόνα 1: Επίδραση της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στο κύριο σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, μείζονος στεφανιαίου συμβάντος ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού

Σιμβαστατίνη 90/7 / 455 6/99 632/ 5/29 4206 3284 185/

Πίνακας 6

Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα ανά ομάδα θεραπείας σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς στη μελέτη IMPROVE-IT

Έκβαση	Εξετιμίμνη/σιμβαστατίνη		Σιμβαστατίνη		Λόγος κινδύνου (95 % ΔΕ)	Τιμή p
	10/40 mg * (N=9.067)		40 mg † (N=9.077)			
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Κύριο σύνθετο τελικό σημείο						
(ΚΑ θάνατος, μείζονα στεφανιαία συμβάντα και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Συστατικά του κύριου σύνθετου τελικού σημείου και επιλεγμένα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (πρώτη εμφάνιση ειδικού συμβάντος σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο)						
Καρδιαγγειακός θάνατος	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Μείζον στεφανιαίο συμβάν:						
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ασταθής στηθάγχη που χρήζει νοσηλείας.	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	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

* 6 % είχε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμνη/σιμβαστατίνη 10/80 mg

† 27 % είχε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg

‡ Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 7 έτη

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Πραγματοποιήθηκε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη 12 εβδομάδων σε ασθενείς με κλινική και/ή γονοτυπική διάγνωση HoFH. Τα δεδομένα αναλύθηκαν από μία υποομάδα ασθενών (n = 36) που έλαβε 40 mg ατορβαστατίνης κατά την έναρξη. Η αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης από τα 40 στα 80 mg (n = 12) οδήγησε σε μείωση της LDL-C κατά 2 % από την έναρξη στην ατορβαστατίνη 40 mg. Η συγχορήγηση εξετιμίμνης και ατορβαστατίνης που αντιστοιχεί σε εξετιμίμνη/ατορβαστατίνη (10/40 και 10/80 συγκεντρωτικά, n = 24), οδήγησε σε μείωση της LDL-C κατά 19 % από την έναρξη στην ατορβαστατίνη 40 mg. Σε αυτούς τους ασθενείς, στους οποίους συγχορηγήθηκε εξετιμίμνη και ατορβαστατίνη που αντιστοιχεί σε εξετιμίμνη/ατορβαστατίνη (10/80, n = 12), προκλήθηκε μείωση της LDL-C κατά 25 % από την έναρξη στην ατορβαστατίνη 40 mg.

Μετά από την ολοκλήρωση της μελέτης 12 εβδομάδων, οι κατάλληλοι ασθενείς (n = 35), οι οποίοι έλαβαν ατορβαστατίνη 40 mg κατά την έναρξη ανατέθηκαν σε συγχορηγούμενη εξετιμίμνη και ατορβαστατίνη, η οποία ισοδυναμεί με εξετιμίμνη/ατορβαστατίνη 10/40 για έως και 24 επιπλέον μήνες. Μετά από τουλάχιστον 4 εβδομάδες θεραπείας, η δόση της ατορβαστατίνης θα μπορούσε να διπλασιαστεί στη μέγιστη δόση των 80 mg. Στο τέλος των 24 μηνών, η εξετιμίμνη/ατορβαστατίνη (10/40 και 10/80 συγκεντρωτικά) οδήγησε σε μείωση της LDL-C, η οποία ήταν σύμφωνη με αυτή που παρατηρήθηκε στη μελέτη 12 εβδομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με εξετιμίμη/ατορβαστατίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και της μικτής υπερλιπιδαιμίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σε παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Εξετιμίμη/ατορβαστατίνη

Το προϊόν συνδυασμού εξετιμίμης/ατορβαστατίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με τη συγχωρήγηση αντίστοιχων δόσεων δισκίων εξετιμίμης και ατορβαστατίνης.

Απορρόφηση

Εξετιμίμη/ατορβαστατίνη

Οι επιδράσεις ενός υψηλού σε λιπαρά γεύματος στη φαρμακοκινητική της εξετιμίμης και της ατορβαστατίνης όταν χορηγήθηκαν ως δισκία εξετιμίμης/ατορβαστατίνης είναι συγκρίσιμες με αυτές που αναφέρθηκαν για τα μεμονωμένα δισκία.

Εξετιμίμη

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

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

Ατορβαστατίνη

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

Κατανομή

Εξετιμίμη

Η εξετιμίμη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος κατά 99,7% και κατά 88 έως 92%, αντίστοιχα.

Ατορβαστατίνη

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

Βιομετασχηματισμός

Εξετιμίμη

Η εξετιμίμη 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 εξετιμίμη και

το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης είναι τα κύρια παράγωγα του φαρμάκου που ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα συνιστώντας περίπου το 10 έως 20% και το 80 έως 90% του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντιστοίχως. Τόσο η εξετιμίμπη όσο 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.

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παρα-ϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξείδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών, τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται περαιτέρω μέσω της γλυκουρονιδίωσης. Η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης από τους όρθο- και παρα-ϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη *in vitro* με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης στην HMG-CoA αναγωγάση στην κυκλοφορία αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης.

Αποβολή

Εξετιμίμπη

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

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, αποβάλλεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν δεν φαίνεται να υφίσταται σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της ατορβαστατίνης από το πλάσμα στον άνθρωπο είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημίσειας ζωής της ανασταλτικής δράσης της HMG-CoA αναγωγάσης είναι περίπου 20-30 ώρες.

Η ατορβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα για τους ηπατικούς μεταφορείς, το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και τον μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης αποτελούν υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη αναγνωρίζεται επίσης ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-glycoprotein, P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP), που ενδέχεται να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση της ατορβαστατίνης μέσω της χολής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εξετιμίμπη

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της εξετιμίμπης ήταν παρόμοιες μεταξύ παιδιών ηλικίας ≥ ετών και ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 6 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με HoFH, HeFH ή σιτοστερολαιμία.

Ατορβαστατίνη

Σε μια μελέτη ανοικτής επισημάνσης, διάρκειας 8 εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) Σταδίου 1 Tanner (N=15) και Σταδίου 2 Tanner (N=24) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και με αρχική τιμή της LDL-C ≥ 4 mmol/L έλαβαν θεραπεία με μασώμενα δισκία ατορβαστατίνης των 5 ή 10 mg, ή με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ατορβαστατίνης των 10 ή 20 mg άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος ήταν η μοναδική σημαντική συμμεταβλητή στο μοντέλο φαρμακοκινητικής της πληθυσμιακής ομάδας της ατορβαστατίνης. Η φαινομενική κάθαρση της από του στόματος ατορβαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων κατά την αλλομετρική αναγωγή ανά σωματικό βάρος. Οι

μειώσεις που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της LDL-C και των TG ήταν σταθερές σε όλο το εύρος εκθέσεων στην ατορβαστατίνη και στην ορθο-υδροξυατορβαστατίνη.

Ηλικιωμένοι

Εξετιμίμηση

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμησης ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερες στα ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 65 ετών) συγκριτικά με τα νεαρά άτομα (ηλικίας 18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφαλείας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεαρότερων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση.

Ατορβαστατίνη

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερες σε υγιείς ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νεαρούς ενήλικες, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Εξετιμίμηση

Μετά από εφάπαξ δόση εξετιμίμησης 10 mg, η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές στους ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5 ή 6) συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως), σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων από την αυξημένη έκθεση στην εξετιμίμηση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh >9), δεν συνιστάται η χορήγηση εξετιμίμησης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ατορβαστατίνη

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Εξετιμίμηση

Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμησης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ($n=8$: μέση κάθαρση κρεατινίνης $CrCl \leq 30$ ml/min/9,73 ml/1,73²), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές συγκριτικά με τα υγιή άτομα ($n=9$).

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

Ατορβαστατίνη

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

Φύλο

Εξετιμίμηση

Οι συγκεντρώσεις της ολικής εξετιμίμπης στο πλάσμα ήταν ελαφρώς υψηλότερες (περίπου 20%) σε γυναίκες από ό,τι σε άνδρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη.

Ατορβαστατίνη

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της διαφέρουν στις γυναίκες από αυτές στους άνδρες (γυναίκες: περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC). Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και κατά συνέπεια δεν είναι κλινικά σημαντικές οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών όσον αφορά την επίδραση στα λιπίδια.

Πολυμορφισμός SLCO1B1

Ατορβαστατίνη

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη

Σε διάρκεια τριών μηνών μελέτες συγχρόνησης εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης σε αρουραίους και σκύλους, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά οι τυπικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τις στατίνες. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα τύπου στατίνης περιορίστηκαν στο ήπαρ. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες από αυτές που είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της θεραπείας συγχρόνησης.

Η συγχρόνηση εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης σε αρουραίους σε κατάσταση εγκυμοσύνης έδειξε ότι σε έλεγχο σχετικό με τις αρθρώσεις υπήρξε μια αύξηση στις σκελετική μεταβολή «μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων» στην ομάδα υψηλής δόσης εξετιμίμπης/ατορβαστατίνης (1.000/108,6 mg/kg). Αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με τη μείωση που παρατηρήθηκε στο σωματικό βάρος των εμβρύων. Σε κουνέλια σε κατάσταση εγκυμοσύνης παρατηρήθηκε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σκελετικών δυσμορφιών (συνενωμένων στερνιδίων, συνενωμένων ουραίων σπονδύλων και ασύμμετρων μεταβολών στερνιδίων).

Σε μια σειρά *in vivo* και *in vitro* δοκιμασιών, η εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία ή συγχρηγούμενη με ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε γονοτοξικό δυναμικό.

Εξετιμίμπη

Μελέτες σε πειραματόζωα για τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποια όργανα-στόχους για τοξική επίδραση. Σε σκύλους που έλαβαν για τέσσερις εβδομάδες εξετιμίμπη ($\geq 0,03$ mg/kg/ημέρα), η συγκέντρωση χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μια μελέτη διάρκειας ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χολολιθίας ή άλλες επιδράσεις στο ήπαρ και τις χοληφόρους. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Ο κίνδυνος λιθογένεσης που συνδέεται με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι μακροχρόνιοι έλεγχοι δυνατότητας καρκινογένεσης με εξετιμίμπη ήταν αρνητικοί.

Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων, δεν βρέθηκε τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια και δεν είχε επίδραση στην προγεννητική ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπέρασε τον πλακούντιο φραγμό σε αρουραίους και κουνέλια σε κατάσταση κύησης, όταν χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα.

Ατορβαστατίνη

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη 101

Μανιτόλη

ανθρακικό ασβέστιο

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Πολυσορβικό 80

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Στεατικό μαγνήσιο

Ποβιδόνη K-29/32

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Επένδυση του δισκίου

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/10 mg

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/20 mg

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/40 mg

Opadry λευκό OY-L-28900 που αποτελείται από:

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη 2910 (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/80 mg

DrCoat FCU που αποτελείται από:

Υπρομελλόζη 2910

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τάλκης (E553b)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

OPA/Al/PVC//Al κυψέλες και κυψέλες μονάδας δόσης συσκευασμένες σε χάρτινα κουτιά.

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/10 mg

Συσκευασίες των 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/20 mg

Συσκευασίες των 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/40 mg

Συσκευασίες των 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EZETIMIBE+ATORVASTATIN/HEMOPHARM 10 mg/80 mg

Συσκευασίες των 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (2 συσκευασίες των 45), 100 (2 συσκευασίες των 50) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 x 1 (2 συσκευασίες των 45 x 1), 100 x 1 (2 συσκευασίες των 50 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hemopharm GmbH,

Theodor-Heuss-Straße 52,
61118 Bad Vilbel,
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

150791 /17-12-2024 (10 mg/10 mg)
150792 /17-12-2024 (10 mg/20 mg)
150793 /17-12-2024 (10 mg/40 mg)
150794 /17-12-2024 (10 mg/80 mg)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17/12/2024
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

17/12/2024