

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

INEGY Δισκία 10 mg/10 mg, 10 mg /20 mg, 10 mg /40 mg, ή 10 mg /80 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα :

Κάθε δισκίο 10/10 mg περιέχει 58,2 mg μονοϋδρική λακτόζη

Κάθε δισκίο 10/20 mg περιέχει 126,5 mg μονοϋδρική λακτόζη

Κάθε δισκίο 10/40 mg περιέχει 262,9 mg μονοϋδρική λακτόζη

Κάθε δισκίο 10/80 mg περιέχει 535,8 mg μονοϋδρική λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά ως υπόλευκα δισκία σε σχήμα κάψουλας, με σημειωμένο το “311”, “312”, “313”, ή “315” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το INEGY ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της διαίτας στους 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

Το INEGY περιέχει εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη. Η ουσία σιμβαστατίνη (20-40 mg) έδειξε ότι μειώνει την συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν έχει δειχθεί ακόμη ευεργετικό αποτέλεσμα της εξετιμίμπης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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 INEGY.

Χορηγείται από το στόμα. Το δοσολογικό εύρος του INEGY είναι 10/10 mg ημερησίως, ως 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 INEGY πρέπει να εξατομικεύεται βάσει της γνωστής αποτελεσματικότητας της δοσολογίας των διαφόρων περιεκτικοτήτων του INEGY (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 INEGY μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο δεν πρέπει να διχοτομείται.

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι INEGY 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 INEGY 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.

Ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα

Η δόση του INEGY 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 ή διλτιαζέμη ταυτόχρονα με το INEGY, δόση του INEGY δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

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

Χρήση σε ηλικιωμένους

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

Χρήση στα παιδιά και στους εφήβους

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 εφήβους 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 < 10 ετών: Το INEGY 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.

Χρήση σε ηπατική δυσλειτουργία

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

Χρήση σε νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, η συνιστώμενη δόση του Inegy 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.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην εξετιμίμπη, στη σιμβαστατίνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

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

Ταυτόχρονη χορήγηση των ισχυρών αναστολέων του συστήματος CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. νελφίναβιρη) μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη και νεφαζοδόνη) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια/Ραβδομύλυση

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύλυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν ραβδομύλυση λάμβαναν θεραπεία με μία στατίνη ταυτόχρονα με εξετιμίμπη. Ωστόσο, ραβδομύλυση 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 ραβδομύλυση.

Το INEGY περιέχει σιμβαστατίνη. Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, 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 ραβδομύλυση 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 αναγωγάσης στο πλάσμα.

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομύλυση 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 παρακολουθήθηκαν 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 Inegy 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 Inegy 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 Inegy 10/80 mg για τους οποίους απαιτείται ένας παράγοντας με αλληλεπίδραση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί είτε μια χαμηλότερη δόση Inegy, 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).

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

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 INEGY ή αυτοί των οποίων η δόση του INEGY 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 INEGY) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη (> 5 x 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 INEGY, 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.

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με INEGY 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 τον προσδιορισμό υποκλινικών περιπτώσεων μυοπάθειας. Ωστόσο, δεν υπάρχει εγγύηση ότι αυτός ο έλεγχος θα αποτρέψει τη μυοπάθεια.

Η θεραπεία με INEGY 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 άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5).

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλωση αυξάνεται σημαντικά με την ταυτόχρονη λήψη INEGY με ισχυρούς αναστολείς του συστήματος CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη), καθώς και με κυκλοσπορίνη, δαναζόλη και γεμιφιβροζίλη. Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Λόγω του συστατικού σιμβαστατίνη του INEGY, ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλωση 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 INEGY (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος με INEGY (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς CYP3A4, η χορήγηση του INEGY, ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με INEGY πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας. Επιπλέον, θα πρέπει να επιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση INEGY και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέϊπ φρουτ και INEGY θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η συνδυασμένη χορήγηση του INEGY, σε δόσεις μεγαλύτερες από 10/20 mg ημερησίως με δόσεις νιασίνης ($\geq 1 \text{ g}$ 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/ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων της αναγωγάσης HMG-CoA και δόσεων νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ($\geq 1\text{g/ημερησίως}$), το καθένα από τα οποία μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια εάν χορηγηθεί ως μονοθεραπεία.

Οι γιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν την συνδυασμένη θεραπεία με σιμβαστατίνη και δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ($\geq 1\text{g/ημερησίως}$) 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.

Σε μία ενδιάμεση ανάλυση μιας εν εξελίξει μελέτης κλινικών εκβάσεων, μία ανεξάρτητη επιτροπή που παρακολουθούσε την ασφάλεια διαπίστωσε μία μεγαλύτερη από ότι αναμενόταν συχνότητα μυοπάθειας σε Κινέζους ασθενείς που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνη ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg και νικοτινικό οξύ/λαροπιπράτη 2.000 mg/40 mg. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συμβολή της εξετιμίμπης στην αυξημένη συχνότητα μυοπάθειας. Γι' αυτό, συνιστάται προσοχή όταν λαμβάνεται θεραπεία με INEGY από Κινέζους ασθενείς (ιδιαίτερα με δόσεις των 10/40 mg ή μεγαλύτερες) που συγχωρηγούνται με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ($\geq 1\text{g/ημερησίως}$) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη. Επειδή ο κίνδυνος για μυοπάθεια με στατίνες είναι δόσοεξαρτώμενος, η χρήση του INEGY 10/80 mg με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ($\geq 1\text{g/ημερησίως}$) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη, δεν συνιστάται σε Κινέζους ασθενείς. Είναι άγνωστο αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μυοπάθεια σε άλλους Ασιάτες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σιμβαστατίνη συγχωρηγούμενη με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ($\geq 1\text{g/ημερησίως}$) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη.

Η συνδυασμένη χορήγηση του INEGY, σε δόσεις μεγαλύτερες από 10/20 mg ημερησίως με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που επισημαίνεται ότι έχουν μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4 σε θεραπευτικές δόσεις ταυτόχρονα με INEGY ιδιαίτερα υψηλές δόσεις του INEGY, ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας.

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουσιδικό οξύ και INEGY πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο της προσωρινής διακοπής της θεραπείας με INEGY.

Ηπατικά Ένζυμα

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

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν INEGY 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 INEGY και 0,6% για το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας με INEGY, 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 x 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/Ραβδομύωση*)

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 υπερχοληρυθριναιμία ή ίκτερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INEGY διακόψτε αμέσως τη λήψη του. Μην ξεκινήσετε ξανά τη λήψη του INEGY εάν δεν βρεθεί μία εναλλακτική αιτιολογία.

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

Ηπατική Ανεπάρκεια

Το INEGY δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, 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.

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών)

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 εμμήνου 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 συγχωρηγείται με φιβράτες (βλέπε παραπάνω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αντιπηκτικά

Εάν το INEGY προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουινδιόνη, 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 INEGY πρέπει να διακοπεί.

Έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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 ραβδομύολυσης, αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με φιβράτες. Επιπλέον, υπάρχει μία αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής της σιμβαστατίνης με τη γεμφιβροζίλη που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε παρακάτω *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις* και παραγράφους 4.3 και 4.4). Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύολυσης έχουν συσχετισθεί με την συγχωρήγηση σιμβαστατίνης με δόσεις νιασίνης, οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια ($\geq 1\text{g/ημερησίως}$) (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 INEGY 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/Ραβδομυόλυση**

Παράγοντες που αλληλεπιδρούν	Συστάσεις συνταγογράφησης
<i>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, π.χ.</i> Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ποζακοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη) Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη Νεφαζοδόνη Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Γεμφιβροζίλη	Αντενδείκνυνται με INEGY
Άλλες Φιβράτες	Δεν συνιστώνται με το INEGY
Αμιωδαρόνη Αμλοδιπίνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Νιασίνη (≥ 1g ημερησίως)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10/20 mg INEGY ημερησίως
Φουσιδικό οξύ	Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με INEGY.
Χυμός γκρέϊπ φρούτ	Να αποφεύγετε το χυμό γκρέϊπ φρούτ όταν λαμβάνετε INEGY

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο INEGY

INEGY

Νιασίνη: Σε μία μελέτη με 15 υγιείς ενήλικες, η ταυτόχρονη χορήγηση του INEGY (10/20 mg ημερησίως για 7 ημέρες) προκάλεσε μικρή αύξηση στις μέσες τιμές AUC της νιασίνης (22%) και του νικοτινουρικού 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 την μέση τιμή AUC του ezetimibe (9%), του συνολικού ezetimibe (26%), της σιμβαστατίνης (20%) και του οξέος της σιμβαστατίνης (35%). Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. (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 INEGY 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 ανεπάρκεια (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 συγχωρήγησης της εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Ταυτόχρονη χορήγηση INEGY 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 συγχωρήγηση του INEGY 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 αναγωγής HMG-CoA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφιναβίρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη και νεφαζοδόνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης (ο δραστήριος β-υδροξυοξύ μεταβολίτης). Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης.

Ο συνδυασμός με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφιναβίρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται, όπως επίσης και με γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η χορήγηση του INEGY πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να επιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του INEGY και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

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

Κυκλοσπορίνη: Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύωσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης με INEGY, 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 αναγωγής. Η αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, προκύπτει προφανώς, εν μέρει, από την αναστολή του CYP3A4.

Δαναζόλη: Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση δαναζόλης με INEGY, 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 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται.

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

Αναστολείς Διαύλων Ασβεστίου

- *Βεραπαμίλη:* Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση 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 INEGY δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία βεραπαμίλη.
- *Διλτιαζέμη:* Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης 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 INEGY 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 INEGY δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που επισημαίνεται ότι έχουν μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4, ταυτόχρονα με INEGY, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις του INEGY, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση του φουσιδικού οξέος με INEGY (βλέπε παράγραφο 4.4). Ειδικές οδοί του μεταβολισμού του φουσιδικού οξέος στο ήπαρ δεν είναι γνωστοί, ωστόσο, μπορεί να θεωρηθεί πιθανή μία αλληλεπίδραση μεταξύ του φουσιδικού οξέος και των αναστολέων της αναγωγής HMG-CoA, που μεταβολίζονται μέσω του συστήματος CYP-3A4.

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

Κολχικίνη: Έχουν γίνει αναφορές για μυοπάθεια και ραβδομύωση με την ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και σιμβαστατίνης, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. 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.

Επιδράσεις του INEGY στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Εξετιμίμψη

Σε προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι η εξετιμίμψη δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εξετιμίμψης 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 εξετιμίμψης (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 εξετιμίμψη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή φλουϊνδιόνη. Εάν το INEGY 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.

Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα: 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 INEGY 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 INEGY αλλάξει ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει σχετισθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

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

INEGY

Το INEGY αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του INEGY κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. 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 αναγωγάσης. Ωστόσο, σε μία ανάλυση περίπου 200 κήσεων που παρακολουθήθηκαν αναδρομικά όπου υπήρξε έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο στη σιμβαστατίνη ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα εμφάνισης των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάστηκε στο γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των κήσεων ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί 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 αναγωγάσης 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 INEGY δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με INEGY θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρις ότου επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχει εγκυμοσύνη. (Βλέπε παράγραφο 4.3).

Εξετιμίμψη

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση της εξετιμίμψης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία:

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Το INEGY (ή συγχορήγηση της εξετιμίμψης και της σιμβαστατίνης ισοδύναμων με το INEGY) έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε περίπου 12.000 ασθενείς σε κλινικές μελέτες.

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.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με INEGY (N=2.404) και με μεγαλύτερη επίπτωση από ότι με το εικονικό φάρμακο (N=1.340).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με INEGY και με μεγαλύτερη επίπτωση από ότι με το εικονικό φάρμακο		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT και/ή AST, αυξημένη CK του αίματος	Συχνές
	αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος, αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη τιμή της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, μειωμένο βάρος.	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα	Όχι συχνές

Ανεπιθύμητες ενέργειες με INEGY και με μεγαλύτερη επίπτωση από ότι με το εικονικό φάρμακο		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσφορία, αυχενικός πόνος, πόνος στα άκρα	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	διαταραχές του ύπνου	Όχι συχνές

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με INEGY (N=9.595) και με μεγαλύτερη επίπτωση από ότι με την χορήγηση στατινών ως μονοθεραπεία (N=8.883).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με INEGY και με μεγαλύτερη επίπτωση από ότι με τη χορήγηση στατινών		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT και/ή AST	Συχνές
	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη CK του αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, παραισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακή διάταση, διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, έμετος	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία	Συχνές
	αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος, πόνος στα άκρα	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	Όχι συχνές

Παιδιατρικοί Ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών)

Σε μια μελέτη σε 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 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 INEGY 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 INEGY, 9,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομύλυσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία INEGY και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (> 3X ULN) εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν INEGY σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σ'αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην συχνότητα εμφάνισης των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (9,4% για το INEGY, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), ηπατίτιδα, χολοκυστεκτομή ή επιπλοκές χολολίθων ή παγκρεατίτιδα.

Εργαστηριακές τιμές:

Σε μελέτες συγχωρήγησης, η συχνότητα σημαντικών κλινικά αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST ≥ 3 X ULN, διαδοχικά) ήταν 1,7% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με INEGY. 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 INEGY.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του INEGY ή κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: θρομβοπενία, αναιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα, και του μεσοθωράκιου: βήχας, δύσπνοια, διάμεση πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: αλωπεκία, πολύμορφο ερύθημα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, κνίδωση, αναφυλαξία, αγγειοοίδημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: μυϊκές κράμπες, μυοπάθεια* (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας), ραβδομύλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), τενοντίτιδα, σε κάποιες περιπτώσεις με ενδεχόμενη επιπλοκή ρήξης του τένοντα.

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

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: μειωμένη όρεξη

Αγγειακές διαταραχές: έξαψη, υπέρταση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: άλγος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: ηπατίτιδα/ίκτερος, θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: στυτική δυσλειτουργία

Ψυχιατρικές διαταραχές: κατάθλιψη, αϋπνία

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

Εργαστηριακές τιμές: αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, μη φυσιολογική τιμή ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας.

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).

4.9 Υπερδοσολογία

INEGY

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

Εξετιμίμπη

Σε κλινικές μελέτες η χορήγηση της εξετιμίμπης 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 το στόμα των 5.000 mg/kg εξετιμίμπης σε αρουραίους και ποντικούς 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 INEGY (εξετιμίμη/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:

INEGY

Η χοληστερόλη του πλάσματος προέρχεται από την εντερική απορρόφηση και την ενδογενή σύνθεση. Το INEGY περιέχει εξετιμίμη και σιμβαστατίνη, δύο παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια με αλληλοσυμπληρούμενο μηχανισμό δράσης. Το INEGY μειώνει την αυξημένη ολική χοληστερόλη (ολική – C), την LDL – C, την απολιποπρωτεΐνη Β (Αpo 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.

Εξετιμίμη

Η εξετιμίμη αναστέλλει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης. Η εξετιμίμη 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 εξετιμίμης είναι ο μεταφορέας στερόλης, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), που είναι υπεύθυνος για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Η εξετιμίμη εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και εμποδίζει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε μία 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 εξετιμίμη ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54 % σε σύγκριση με το placebo.

Διεξήχθη μία σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιορισθεί η εκλεκτικότητα της εξετιμίμης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμη ανέστειλε την απορρόφηση της [¹⁴C] χοληστερόλης χωρίς καθόλου επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, λιπαρών οξέων, χολικών οξέων, προγεστερόνης, αιθυνυλοιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α 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 δραστικότητα 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.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το INEGY 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.

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 συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη πέτυχαν τον στόχο LDL-C στο τέλος της μελέτης σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε placebo συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη, 76 % και 21,5 %, αντιστοίχως.

Οι αντιστοιχες μειώσεις LDL-C για την εξετιμίμπη ή placebo που συγχρηγήθηκε με σιμβαστατίνη ήταν επίσης σημαντικά διαφορετικές (27 % ή 3 % αντιστοίχως). Επιπλέον, η εξετιμίμπη που συγχρηγήθηκε με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά την ολική C, την Apo B και τα τριγλυκερίδια (TG), σε σύγκριση με το placebo που συγχρηγήθηκε 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 συγχρηγούμενα δραστικά συστατικά ισοδύναμα με INEGY 10mg/20mg. Το INEGY 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 περιεκτικοτήτων του INEGY (10/10 ως 10/80 mg ημερησίως) έχει αποδειχθεί σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, που συμπεριέλαβε όλες τις διαθέσιμες δόσεις του INEGY και όλες τις σχετιζόμενες δόσεις σιμβαστατίνης. Όταν συγκρίθηκαν οι ασθενείς που έλαβαν όλες τις δόσεις του INEGY με τους ασθενείς που έλαβαν όλες τις δόσεις σιμβαστατίνης, το INEGY μείωσε σημαντικά την ολική C, την LDL-C και τα TG (βλέπε Πίνακα 1) 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 του INEGY στην HDL-C ήταν παρόμοιες με τις επιδράσεις που παρουσιάστηκαν με τη σιμβαστατίνη. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι το INEGY αύξησε σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με το placebo.

Πίνακας 1
Ανταπόκριση στο INEGY σε ασθενείς με Πρωτοπαθή Υπερχοληστερολαιμία
(Μέση^α % Μεταβολή από την αρχική τιμή χωρίς θεραπεία^β)

Θεραπεία (Ημερήσια δοσολογία)	N	Ολική -C	LDL-C	HDL-C	TG ^α
Συγκεντρωτικά στοιχεία (Όλες οι δοσολογίες του INEGY) ^γ	353	-38	-53	+8	-28
Συγκεντρωτικά στοιχεία (Όλες οι δοσολογίες της σιμβαστατίνης) ^γ	349	-26	-38	+8	-15
Εξετιμίμπη 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
INEGY 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 INEGY (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 placebo.

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 στο INEGY ήταν παρόμοια σε ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων μεγαλύτερα από ή μικρότερα από 200 mg/dl.

Σε μία πολυκεντρική, διπλή-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 simvastatin 80 mg ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας τους.

Το INEGY περιέχει σιμβαστατίνη. Σε δύο μεγάλες ελεγχόμενες με placebo 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, σακχαρώδη 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%.

Το INEGY έχει δειχθεί ότι μειώνει τα σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Ωστόσο δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί οριστικά το οριακό όφελος του INEGY στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα πέρα και πάνω από όσο έχει δειχθεί για την σιμβαστατίνη.

Κλινικές Μελέτες σε Παιδιατρικούς Ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών)

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

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 εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης ισοδύναμο με το INEGY (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 εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη ισοδύναμο με INEGY (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 Μείζονων Αγγειακών Συμβαμάτων στην Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN)

Η μελέτη Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (SHARP) ήταν μια πολυ-εθνική, 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 INEGY 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 σπειραματικής 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 INEGY 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 "μείζονων 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 INEGY (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 INEGY (n=4650) ή σε εικονικό φάρμακο (n=4620) όπως επίσης και τα στοιχεία αυτής της σύνθεσης.

Το κύριο τελικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι το INEGY μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων αγγειακών συμβαμάτων (749 ασθενείς με συμβάματα στην ομάδα με εικονικό φάρμακο έναντι 639 στην ομάδα του INEGY) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 16% (p=0,001).

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

Τα επιμέρους στοιχεία των Μείζονων Αγγειακών Συμβαμάτων (MVE) σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Το INEGY μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης με μη-σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ του INEGY όσον αφορά το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρδιακό θάνατο.

Πίνακας 2
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη SHARP^a

<u>Έκβαση</u>	<u>INEGY</u> <u>10/20</u> (N=4650)	<u>Εικονικό</u> <u>φάρμακο</u> (N=4620)	<u>Αναλογία</u> <u>Κινδύνου</u> (95% CI)	<u>P-value</u>
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Μη θανατηφόρο Εμφραγμα 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 (MAE) ^β	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Ανάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν INEGY 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 INEGY 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 συμβαστατίνης και εξετιμίμπης για τη θεραπεία της στένωσης της αορτής (SEAS), ήταν μία πολυκεντρική, διπλή-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 ezetimibe 10 mg και simvastatin 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 εμφραγμα 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 μικρότερου αριθμού ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας.

Καρκίνος εμφανίστηκε περισσότερο συχνά στην ομάδα ezetimibe / simvastatin (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 εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη έναντι 439 στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο) δεν διέφερε και επομένως το αποτέλεσμα της δοκιμής SEAS δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί από την SHARP.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση:

INEGY

Το INEGY είναι βιοϊσοδύναμο με τη συγχρηγήση της εξετιμίμπης και της σιμβαστατίνης.

Εξετιμίμπη

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα, 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.

Βιομετατροπή:

Εξετιμίμψη

Η εξετιμίμψη 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 εξετιμίμψη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης 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 εξετιμίμψη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμψης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμψης 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 δόδου 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 του 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

Κατόπιν χορήγησης από του 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:

Παιδιατρικοί ασθενείς

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 έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) ή σιτοστερολαιμία. (Βλέπε παράγραφο 4.2).

Γηριατρικοί ασθενείς

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμη 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 εξετιμίμη. (Βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Μετά από μία εφάπαξ δόση εξετιμίμης 10 mg, η μέση συγκέντρωση κάτω από την καμπύλη AUC για την ολική εξετιμίμη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7- φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (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 ανεπάρκεια (Child Pugh score 7 έως 9), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμη 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 μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (Child Pugh score >9) ηπατική ανεπάρκεια, η εξετιμίμη δεν συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική Ανεπάρκεια

Εξετιμίμη

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ($n=8$, μέση κάθαρση κρεατινίνης $CrCl \leq 30$ ml/min) η μέση AUC για την ολική εξετιμίμη 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 εξετιμίμη.

Σιμβαστατίνη

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (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 εξετιμίμη 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 εξετιμίμη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

INEGY

Σε μελέτες συνδυασμού με εξετιμίμη 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 εξετιμίμης επηρέασε την μυοτοξική δυνατότητα της σιμβαστατίνης.

Σε σκύλους στους οποίους συγχορηγήθηκε εξετιμίμη 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, συσσώρευση 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 αρουραίους. Σε κουνέλια 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 αρουραίων, ούτε βρέθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια, ούτε ότι είχε επίδραση στην εμβρυϊκή ή μετεμβρυϊκή ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους σε κατάσταση κήσης και κουνέλια 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

Βουτυλοϋδροξυανισόλη
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Υπρομελλόζη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Προπυλεστέρας γαλλικός

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Κυψέλες: Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύονται από την υγρασία και το φως.

Φιάλες: Φυλάσσετε τις φιάλες ερμητικά κλειστές για να προστατεύονται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη.

INEGY 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg.

Λευκές φιάλες HDPE με σφράγιση από έλασμα αλουμινίου, λευκό πώμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για τα παιδιά, και αποξηραντικό διοξείδιο του πυριτίου, που περιέχουν 100 δισκία.

INEGY 10 mg/10 mg

Κυψέλες τύπου cold formed push-through, που αποτελούνται από έλασμα PVC/αλουμίνιο/φίλμ πολυαμιδίου, επικαλυμμένα σε φύλλα βινυλο/αλουμινίου σε συσκευασίες των 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, πολυσυσκευασία των 98 (2 κουτιά των 49), 100, ή 300 δισκίων.

Κυψέλες μοναδιαίων δόσεων τύπου cold formed push-through, που αποτελούνται από έλασμα PVC/αλουμίνιο/φίλμ πολυαμιδίου, επικαλυμμένα σε φύλλα βινυλο/αλουμινίου, σε συσκευασίες των 30, 50, 100, ή 300 δισκίων.

INEGY 10 mg/20 mg και 10 mg/40 mg

Κυψέλες τύπου push-through από αδιαφανές πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο /PVC, που σφραγίζεται με φύλλο αλουμινίου επικαλυμμένο με βινύλιο σε συσκευασίες των 90 δισκίων.

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

Κυψέλες τύπου push-through από αδιαφανές πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο /PVC, που σφραγίζεται με φύλλο αλουμινίου επικαλυμμένο με βινύλιο σε συσκευασίες των 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ή 300 δισκίων.

Κυψέλες μοναδιαίων δόσεων τύπου push-through, από αδιαφανές πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο /PVC, που σφραγίζεται με φύλλο αλουμινίου επικαλυμμένο με βινύλιο σε συσκευασίες των 30, 50, 100, ή 300 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε
Αγίου Δημητρίου 63
17456 Άλιμος
Τηλ. 210 9897300

8. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας

(10+10)mg : 29539/20-4-2011

(10+20)mg : 29540/20-4-2011

(10+40)mg: 29541/20-4-2011

(10+80)mg : 29542/20-4-2011

9. Ημερομηνία πρώτης άδειας / Ανανέωση άδειας

(10+10)mg : 2-3-2005 / 20-4-2011

(10+20)mg : 2-3-2005 / 20-4-2011

(10+40)mg : 2-3-2005 / 20-4-2011

(10+80)mg : 2-3-2005 / 20-4-2011

10. Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου

3 Σεπτεμβρίου 2013