

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SINDIS (10+10) mg δισκία
SINDIS (10+20) mg δισκία
SINDIS (10+40) mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο (10+10) mg περιέχει 57,2205 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 0,175 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο (10+20) mg περιέχει 124,450 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 0,349 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο (10+40) mg περιέχει 258,900 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 0,699 mg νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Το SINDIS (10+10) mg δισκία είναι λευκά ως υπόλευκα δισκία σε σχήμα κάψουλας χωρίς επικάλυψη, με χαραγμένη την ένδειξη “L” στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Τα δισκία έχουν μήκος περίπου 8,50 mm και πλάτος περίπου 4,30 mm.

Το SINDIS (10+20) mg δισκία είναι λευκά ως υπόλευκα δισκία σε σχήμα κάψουλας χωρίς επικάλυψη, με χαραγμένη την ένδειξη “I” στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Τα δισκία έχουν μήκος περίπου 10,70 mm και πλάτος περίπου 5,40 mm.

Το SINDIS (10+40) mg δισκία είναι λευκά ως υπόλευκα δισκία σε σχήμα κάψουλας χωρίς επικάλυψη, με χαραγμένη την ένδειξη “F” στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Τα δισκία έχουν μήκος περίπου 13,80 mm και πλάτος περίπου 6,00 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

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

Υπερχοληστερολαιμία

Τα δισκία SINDIS ενδείκνυνται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία, όταν η χορήγηση ενός προϊόντος συνδυασμού κρίνεται κατάλληλη:

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Τα δισκία SINDIS ενδείκνυνται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα σε 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

Δοσολογία

Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό κατάλληλη διαίτα για τη μείωση των λιπιδίων και πρέπει να συνεχίζει τη διαίτα αυτή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SINDIS δισκία.

Η οδός χορήγησης είναι από του στόματος. Το δοσολογικό εύρος του SINDIS είναι (10+10) mg/ημέρα έως (10+80) mg/ημέρα το βράδυ. Μπορεί να μην είναι διαθέσιμες όλες οι δοσολογίες σε όλα τα κράτη μέλη. Η τυπική δόση είναι (10+20) mg/ημέρα ή (10+40) mg/ημέρα 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 χαμηλότερες 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 προσαρμογή της δόσης 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 του ασθενούς.

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

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

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης για ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι δισκία SINDIS (10+40) mg/ημέρα 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). Σε αυτούς τους ασθενείς, τα δισκία SINDIS μπορούν να χορηγηθούν ως συμπληρωματικό άλλων θεραπειών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση LDL) ή εάν τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν λομιταπίδη ταυτόχρονα με δισκία SINDIS, η δόση των δισκίων SINDIS δεν πρέπει να υπερβαίνει τα (10+40) mg/ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Η δόση των δισκίων SINDIS πρέπει να χορηγείται είτε ≥ 2 ώρες πριν ή ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση σκευασμάτων που δεσμεύουν το χολικό οξύ.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με τα δισκία SINDIS, η δόση των δισκίων SINDIS δεν πρέπει να υπερβαίνει τα (10+20) mg/ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις νιασίνης που ελαττώνουν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα) ταυτόχρονα με δισκία SINDIS, η δόση των δισκίων SINDIS δεν πρέπει να υπερβαίνει τα (10+20) mg/ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child Pugh 5 ως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με δισκία SINDIS σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία Child Pugh > 9) ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία SINDIS προορίζονται για χορήγηση από του στόματος. Τα δισκία SINDIS μπορούν να χορηγηθούν ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

4.3 Αντενδείξεις

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

Κύηση και γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

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

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

Ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης, κυκλοσπορίνης ή δαναζόλης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ταυτόχρονη χορήγηση λομιταπίδης με δόσεις δισκίων SINDIS > (10+40) mg (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια/Ραβδομύολυση

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

Τα δισκία SINDIS περιέχουν σιμβαστατίνη. Η σιμβαστατίνη, όπως και 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 με τη μορφή ραβδομύολυσης με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως συνέπεια της μυοσφαιρινουρίας και πολύ σπάνια έχουν συμβεί θάνατοι. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξάνεται από αυξημένα επίπεδα ανασταλτικής δράσης της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα (δηλ. αυξημένα επίπεδα της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα), που μπορεί να οφείλονται, εν μέρει στα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό της σιμβαστατίνης ή/και με τα μονοπάτια του μεταφορέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομύολυση σχετίζεται με τη δοσολογία για την σιμβαστατίνη. Στη βάση δεδομένων μίας κλινικής μελέτης στην οποία 41.413 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, από τους οποίους 24.747 (περίπου το 60%) εντάχθηκαν σε μελέτες με διάμεση περίοδο παρακολούθησης για τουλάχιστον 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,03%, 0,08% και 0,61% για 20, 40 και 80 mg/ημέρα, 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 του μυοκαρδίου έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 80 mg/ημέρα (μέση περίοδος παρακολούθησης 6,7 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 1% σε σύγκριση με 0,02% για τους ασθενείς που λάμβαναν 20 mg/ημέρα. 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 δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης (10+80) mg σε σύγκριση με άλλες θεραπείες βασισόμενες στις στατίνες με παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL-C). Επομένως η δόση δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης (10+80) mg 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 με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη (10+80) mg για τους οποίους απαιτείται ένας παράγοντας με αλληλεπίδραση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια χαμηλότερη δόση δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης ή 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).

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

CK ≥ 10.000 IU/L χωρίς ένδειξη νεφρικής κάκωσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

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

Μειωμένη λειτουργία των πρωτεϊνών μεταφοράς

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

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

Μέτρηση της Κινάσης της Κρεατίνης

Οι μετρήσεις της κινάσης της κρεατίνης (CK) δεν 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 αυξηθεί σημαντικά από την έναρξη της θεραπείας ($> 5 \times \text{ULN}$), πρέπει να μετρώνται και πάλι εντός 5 έως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν από τη θεραπεία

Σε όλους τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με δισκία SINDIS ή αυτοί των οποίων η δόση των δισκίων SINDIS έχει αυξηθεί, πρέπει να εφιστάται η προσοχή για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να καθοδηγούνται να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση. Προκειμένου να καθοριστεί μια 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 περιπτώσεις, ο κίνδυνος από τη θεραπεία 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 τα δισκία SINDIS) πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη ($> 5 \times \text{ULN}$), η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά την διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με δισκία SINDIS, 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 πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι $< 5 \times \text{ULN}$, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωση της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM). Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα μυοπάθειας σε ασθενείς που τιτλοποιήθηκαν στη δόση των 80 mg σιμβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνιστώνται περιοδικοί έλεγχοι της CK επειδή μπορεί να είναι χρήσιμοι για τον προσδιορισμό υποκλινικών περιπτώσεων μυοπάθειας. Ωστόσο, δεν υπάρχει εγγύηση ότι αυτός ο έλεγχος θα αποτρέψει τη μυοπάθεια.

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

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

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

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

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

Το SINDIS δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστηματικός χορηγούμενο φουσιδικό οξύ ή εντός 7 ημερών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συστηματικός χορηγούμενου φουσιδικού οξέος θεωρείται ουσιώδης, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακοπεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Υπήρξαν αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό φουσιδικού οξέος και στατινών (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να επανεισαχθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, στις οποίες απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για ταυτόχρονη χορήγηση δισκίων SINDIS και φουσιδικού οξέος πρέπει να εξετάζεται μόνον για ανά περίπτωση υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Η συνδυασμένη χρήση δισκίων SINDIS, σε δόσεις μεγαλύτερες από (10+20) mg ημερησίως με δόσεις νιασίνης (≥ 1 g/ημέρα) που ελαττώνουν τα λιπίδια πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το κλινικό όφελος είναι πιθανό να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

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

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

Επιπρόσθετα, σε αυτή τη δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,24 % σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10+40) mg σε σύγκριση με 1,24 % τσε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg συγχωρηγούμενα με ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη 2000 mg/40 mg. Αν και ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτή την κλινική μελέτη ήταν Κινεζικής καταγωγής, επειδή η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας είναι υψηλότερη σε ασθενείς Κινεζικής καταγωγής απ' ό,τι σε ασθενείς μη-Κινεζικής

καταγωγής, η συγχορήγηση των δισκίων SINDIS με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος), οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα), δεν συνιστάται σε Ασιάτες ασθενείς.

Το Acirimoχ είναι δομικά συγγενές με την νιασίνη. Αν και δεν έχει μελετηθεί το acirimoχ, ο κίνδυνος για σχετιζόμενες με τους μύες τοξικές επιδράσεις μπορεί να είναι παρόμοιος με αυτόν της νιασίνης.

Η συνδυασμένη χορήγηση των δισκίων SINDIS, σε δόσεις μεγαλύτερες από (10+20) mg ημερησίως με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη πρέπει να αποφεύγεται. Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), η συνδυασμένη χρήση των δισκίων SINDIS σε δόσεις μεγαλύτερες από (10+40) mg ημερησίως με λομιταπίδη πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5.)

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δισκίων SINDIS συγχορηγούμενων με φιβράτες δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας όταν η σιμβαστατίνη χρησιμοποιείται παράλληλα με φιβράτες (ιδιαίτερα με γεμφιβροζίλη). Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση δισκίων SINDIS με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλες φιβράτες δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δαπτομυκίνη

Περιπτώσεις μυοπάθειας ή/και ραβδομυόλυσης έχουν αναφερθεί με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμη/σιμβαστατίνη) όταν συγχορηγούνται με δαπτομυκίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης με δαπτομυκίνη, καθώς είτε ο ένας είτε ο άλλος παράγοντας μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια ή/και ραβδομυόλυση όταν δίνονται μεμονωμένα. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής των δισκίων SINDIS σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη, εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης της δαπτομυκίνης, ώστε να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμη/σιμβαστατίνη) και για περαιτέρω καθοδήγηση σχετικά με την παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατικά Ένζυμα

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

Στην IMPROVE-IT, 18.144 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμη+σιμβαστατίνη (10+40) mg ημερησίως (n=9.067) είτε σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (n=9.077). Κατά τη διάρκεια της διάμεσης παρακολούθησης των 6 χρόνων, η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των

τρανσαμινασών (>3 X ULN) ήταν 2,5 % για την εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη και 2,3 % για τη σιμβαστατίνη. (Βλέπε παράγραφο 4.8.)

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη (10+20) mg ημερησίως (n=4650) ή εικονικό φάρμακο (n=4620) (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,9 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών (≥ 3 X ULN) ήταν 0,7% για τα δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης και 0,6% για το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας με δισκία SINDIS και στη συνέχεια όταν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που τιτλοποιούνται στη δόση των (10+80) mg 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 σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις αμέσως και στη συνέχεια να διενεργούνται πιο συχνά. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών δείχνουν αύξηση, και ιδιαίτερα αν αυξηθούν 3 x ULN και η αύξηση αυτή επιμένει, το φάρμακο 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/Ραβδομυόλυση*).

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Εάν παρουσιαστεί σοβαρή ηπατική βλάβη με κλινικά συμπτώματα και/ή υπερχοληρυθριναιμία ή ίκτερος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δισκία SINDIS διακόψτε αμέσως τη λήψη τους. Μην ξεκινήσετε ξανά τη λήψη των δισκίων SINDIS, εάν δεν βρεθεί μία εναλλακτική αιτιολογία.

Τα δισκία SINDIS πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν 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 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) πρέπει να εξετάζονται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης της εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη σε ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία αξιολογήθηκε 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 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 χορηγείται μαζί με φιβράτες (βλέπε παραπάνω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αντιπηκτικά

Εάν τα δισκία SINDIS προστεθούν στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει παρακολουθείται 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 χαρακτηριστικά που εμφανίζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι παρουσίασε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με δισκία SINDIS πρέπει να διακοπεί.

Λακτόζη

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

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «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 σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομύωσης.

Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης όλων των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων ώστε να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με τη σιμβαστατίνη ή/και το ενδεχόμενο μεταβολών του ενζύμου ή του μεταφορέα καθώς και για πιθανές προσαρμογές στη δόση και τα δοσολογικά σχήματα.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με φιβράτες. Επιπλέον, υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση 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/ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με την συγχωρήγηση σιμβαστατίνης με δόσεις νιασίνης, οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα) (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 συγχορήγηση των δισκίων SINDIS 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
Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, π.χ. Ιτραконаζόλη Κετοконаζόλη Ποσαконаζόλη Βορικοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη) Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη Νεφαζοδόνη Κομπισιστάτη Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Γεμφιβροζίλη	Αντενδείκνυνται με τα δισκία SINDIS
Άλλες Φιβράτες Φουσιδικό οξύ	Δεν συνιστώνται με τα δισκία SINDIS
Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) (≥ 1 g/ημέρα)	Δεν συνιστάται με τα δισκία SINDIS σε Ασιάτες ασθενείς
Αμιωδαρόνη Αμλοδιπίνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Νιασίνη (≥ 1 g/ημέρα) Ελμπασβίρη Γκραζοπρεβίρη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των (10+20) mg δισκίων SINDIS ημερησίως
Λομιταπίδη	Σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), να μην υπερβαίνεται η δόση των (10+40) mg δισκίων SINDIS ημερησίως
Δαπτομυκίνη	Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη, εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)
Χυμός γκρέιπφρουτ	Να αποφεύγετε το χυμό γκρέιπφρουτ όταν λαμβάνετε δισκία SINDIS

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στα δισκία SINDIS

Δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης

Νιασίνη: Σε μία μελέτη με 15 υγιείς ενήλικες, η ταυτόχρονη χορήγηση δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης ((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 χορήγηση του NIASPAN αύξησε ελαφρώς τη μέση τιμή AUC της εξετιμίμπης (9%), της συνολικής εξετιμίμπης (26%), της σιμβαστατίνης (20%) και του οξέος της σιμβαστατίνης (35%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης δεν έχουν διεξαχθεί.

Εξετιμίμπη

Αντιόξινα: Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιόξινων μείωσε το ρυθμό απορρόφησης της εξετιμίμπης αλλά δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης. Ο μειωμένος αυτός ρυθμός απορρόφησης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικός.

Χολεστυραμίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης 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 δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης στη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κυκλοσπορίνη: Σε μια μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με καθαρή κρεατινίνη >50 ml/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 μια διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που ελάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες θεραπείες, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12- φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταυτόχρονα ελάμβαναν μόνο εξετιμίμπη. Σε μια 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 της AUC της κυκλοσπορίνης κατά 15% (εύρος 10% μείωση ως 51% αύξηση) σε σύγκριση με μία εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνον. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορήγησης της εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Η ταυτόχρονη χορήγηση δισκίων SINDIS με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Φιβράτες: Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζίλης αύξησε τις συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμπης περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα. Παρόλο που οι αυξήσεις αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές, η συγχορήγηση των δισκίων SINDIS 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 για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξάνοντας τη συκέντρωση της ανασταλτικής δράσης της αναγωγάσης HMG-CoA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφιναβίρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης (ο

δραστικός β-υδροξυοξύ μεταβολίτης). Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης.

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

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

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

Δαναζόλη: Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση δαναζόλης με δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης, 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 ή/και του OATP1B1 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστος. Υπήρξαν αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβαμάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό τον συνδυασμό. Η συγχορήγηση αυτού του συνδυασμού μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις και των δύο παραγόντων στο πλάσμα.

Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με δισκία SINDIS καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. **Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.**

Αμιωδαρόνη: Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης με σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μια κλινική δοκιμή, αναφέρθηκε μυοπάθεια στο 6 % των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 80 mg και αμιωδαρόνη. Γι' αυτό, η δόση των δισκίων SINDIS δε πρέπει να υπερβαίνει τα (10+20) mg ημερησίως σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συγχορηγούμενη θεραπεία με αμιωδαρόνη.

Αναστολείς Διαύλων Ασβεστίου

- **Βεραπαμίλη:** Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξάνει με τη συγχορήγηση βεραπαμίλης με σιμβαστατίνη 40 mg ή 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μια 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 των δισκίων SINDIS δεν πρέπει να υπερβαίνει τα (10+20) mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη.

- *Διλτιαζέμη*: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται με τη συγχορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μια 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 των δισκίων SINDIS δεν πρέπει να υπερβαίνει τα (10+20) mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία διλτιαζέμης.
- *Αμλοδιπίνη*: Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμλοδιπίνη σε συγχορήγηση με σιμβαστατίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια. Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση αμλοδιπίνης προκάλεσε αύξηση κατά 1,6 φορές στην έκθεση του οξέος της σιμβαστατίνης. Γι' αυτό, η δόση των δισκίων SINDIS δεν πρέπει να υπερβαίνει τα (10+20) mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

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

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

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

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

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

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

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

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

Δαπτομυκίνη: Ο κίνδυνος μυοπάθειας ή/και ραβδομύολυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη) και δαπτομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις των δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Εξετιμίμπη: Σε προκλινικές μελέτες, έχειδειχθεί 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 στο χρόνο προθρομβίνης σε μια μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, έχουν γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αύξηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε στη βαρφαρίνη ή στην φλουϊνδιόνη. Εάν τα δισκία SINDIS προστεθούν 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, η σιμβαστατίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τα επίπεδα στο πλάσμα ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4.

Αντιπηκτικά χορηγούμενα από του στόματος: Σε δύο κλινικές μελέτες, η μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημέρα 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 δισκία SINDIS και αρκετά συχνά κατά την διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει παρουσιαστεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις τεκμηριωθεί 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 των δισκίων SINDIS αλλάξει ή διακοπεί, 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Δισκία SINDIS

Τα δισκία SINDIS αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης 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 αναγωγής. Ωστόσο, σε μια ανάλυση περίπου 200 κύσεων που παρακολουθήθηκαν αναδρομικά όπου υπήρξε έκθεση στη σιμβαστατίνη ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής κατά το πρώτο τρίμηνο, η συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός κύσεων ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί αύξηση κατά 2,5 φορές ή μεγαλύτερη συγγενών ανωμαλιών πάνω από την υπάρχουσα συχνότητα.

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

Εξετιμίμνη

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση της εξετιμίμνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Τα δισκία SINDIS αντενδείκνυνται κατά την διάρκεια του θηλασμού. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η εξετιμίμνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό, εάν τα δραστικά συστατικά των δισκίων SINDIS εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Εξετιμίμνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Η εξετιμίμνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σιμβαστατίνη

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών (Κλινικές μελέτες)

Τα δισκία εξετιμίμνης+σιμβαστατίνης (ή συγχορήγηση της εξετιμίμνης και της σιμβαστατίνης ισοδύναμων με τα δισκία εξετιμίμνης+σιμβαστατίνης) έχουν αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε περίπου 12.000 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές.

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 δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης (N=2.404) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (N=1.340).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης και με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Παρακλινικές εξετάσεις	ALT και/ή AST αυξημένη, CK αίματος αυξημένη	Συχνές
	χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, ουρικό οξύ αίματος αυξημένο, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, πρωτεΐνη ούρων θετική, σωματικό βάρος μειωμένο.	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσφορία, αυχεναλγία, πόνος στα άκρα	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	διαταραχή ύπνου	Όχι συχνές

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης (N=9.595) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με τη χορήγηση στατινών ως μονοθεραπεία (N=8.883).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με τη χορήγηση στατινών		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Παρακλινικές εξετάσεις	ALT και/ή AST αυξημένη	Συχνές
	χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, CK αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	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	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	Όχι συχνές

του υποδόριου ιστού		
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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ALT και/ή στην AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, συνεχόμενα) στο 3% (4 ασθενείς) που έλαβε 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 ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

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

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

Στη μελέτη IMPROVE-IT (βλέπε παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν 18.144 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν είτε εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη (10+40) mg (n=9.067, από τους οποίους το 6 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη (10+80) mg) είτε σιμβαστατίνη 40 mg (n=9.077, από τους οποίους στο 27 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg), τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 6,0 χρόνων. Τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10,6 % για ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη και 10,1 % για ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη. Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν 0,2 % για την εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό CK ≥ 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της CK ≥ 5 και < 10 φορές ULN. Η συχνότητα εμφάνισης ραβδομυόλυσης ήταν 0,1 % για την εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομυόλυση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό CK ≥ 10 φορές ULN με ένδειξη νεφρικής κάκωσης, με τιμές CK ≥ 5 φορές ULN και < 10 φορές ULN σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με ένδειξη νεφρικής κάκωσης ή με τιμές CK ≥ 10.000 IU/l χωρίς ένδειξη νεφρικής κάκωσης. Η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ($\geq 3 \times \text{ULN}$) ήταν 2,5 % για την εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη και 2,3 % για τη σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χοληδόχο κύστη αναφέρθηκαν στο 3,1 % έναντι του 3,5 % των ασθενών που ορίστηκε να λάβουν εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη και σιμβαστατίνη αντίστοιχα. Η συχνότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω χολοκυστεκτομής ήταν 1,5 % και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Καρκίνος (που ορίστηκε ως οποιαδήποτε νέα κακοήθεια) διαγνώστηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής στο 9,4 % έναντι του 9,5 % αντίστοιχα.

Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο

Στην μελέτη της Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (βλέπε παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν πάνω από 9.000 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης (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. Σε αυτή την δοκιμή, καταγράφηκαν μόνον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή θεραπείας λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας. Τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμοι (10,4% στους ασθενείς που έλαβαν δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης, 9,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ($> 3 \times \text{ULN}$) εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (βλέπε παράγραφο 4.4.) Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην συχνότητα εμφάνισης των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (9,4% για τα δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), της ηπατίτιδας, της χολοκυστεκτομής ή επιπλοκών χολολίθων ή παγκρεατίτιδας.

Εργαστηριακές Τιμές

Σε δοκιμές συγχρόνησης, η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά) ήταν 1,7% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης. 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 ($\geq 10 \times \text{ULN}$) παρουσιάστηκαν σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία των δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης ή κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή τη χρήση μετά την κυκλοφορία 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: δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: αλωπεκία, πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα (πολύ σπάνια).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: υπερευαισθησία, αναφυλαξία (πολύ σπάνια).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: μυϊκές κράμπες, μυοπάθεια* (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας), ραβδομυόλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), τενοντίτιδα, σε κάποιες περιπτώσεις με ενδεχόμενη επιπλοκή ρήξης του τένοντα, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) (συχνότητα μη γνωστή)**, ρήξη μυός (πολύ σπάνια).

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

** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωση της, υπήρξαν πολύ

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

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, γυναικομαστία (πολύ σπάνια)

Ψυχιατρικές διαταραχές: κατάθλιψη, αϋπνία

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

Οφθαλμικές διαταραχές: όραση θαμπή, έκπτωση της όρασης (σπάνια)

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

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

Έχουν υπάρξει 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 υποχώρησης των συμπτωμάτων (διάμεση τιμή 3 εβδομάδων).

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Διαταραχές ύπνου, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη στο αίμα σε κατάσταση νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δισκία SINDIS

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Η συγχορήγηση εξετιμίμπης (1.000 mg/kg) και σιμβαστατίνης (1.000 mg/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 τα δύο είδη ήταν εξετιμίμπη ≥ 1.000 mg/kg+σιμβαστατίνη ≥ 1.000 mg/kg.

Εξετιμίμπη

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμπης 50 mg/ημέρα σε 15 υγιή άτομα για έως και 14 ημέρες ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία για έως και 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 από του στόματος δόσεις 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 αναγωγάσης σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, Κωδικός ATC: C10BA02

Τα δισκία SINDIS (εξετιμίμπη+σιμβαστατίνη) είναι ένα προϊόν που ελαττώνει τα λιπίδια, αναστέλλοντας επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και συναφών φυτικών στερολών και αναστέλλοντας την ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης.

Μηχανισμός δράσης

Δισκία SINDIS

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

Εξετιμίμπη

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

Η εξετιμίμψη εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και εμποδίζει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε μείωση της προσαγόμενης εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και από κοινού, οι δύο αυτοί διαφορετικοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματικά μείωση της χοληστερόλης. Σε μία κλινική μελέτη δύο εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εξετιμίμψη ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54 % σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Διεξήχθη μία σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιορισθεί η εκλεκτικότητα της εξετιμίμψης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμψη 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 αναγωγάσης (3 υδροξυ-3 μεθυλογλουταρυλο CoA αναγωγάση). Αυτό το ένζυμο καταλύει την μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό, ένα πρώιμο και περιοριστικό του ρυθμού στάδιο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα δισκία εξετιμίμψης+σιμβαστατίνης μείωσαν σημαντικά την ολική C, LDL-C, ApoB, τα τριγλυκερίδια (TG) και τη μη HDL-C και αύξησε την HDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

Τα δισκία εξετιμίμψης+σιμβαστατίνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ).

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

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

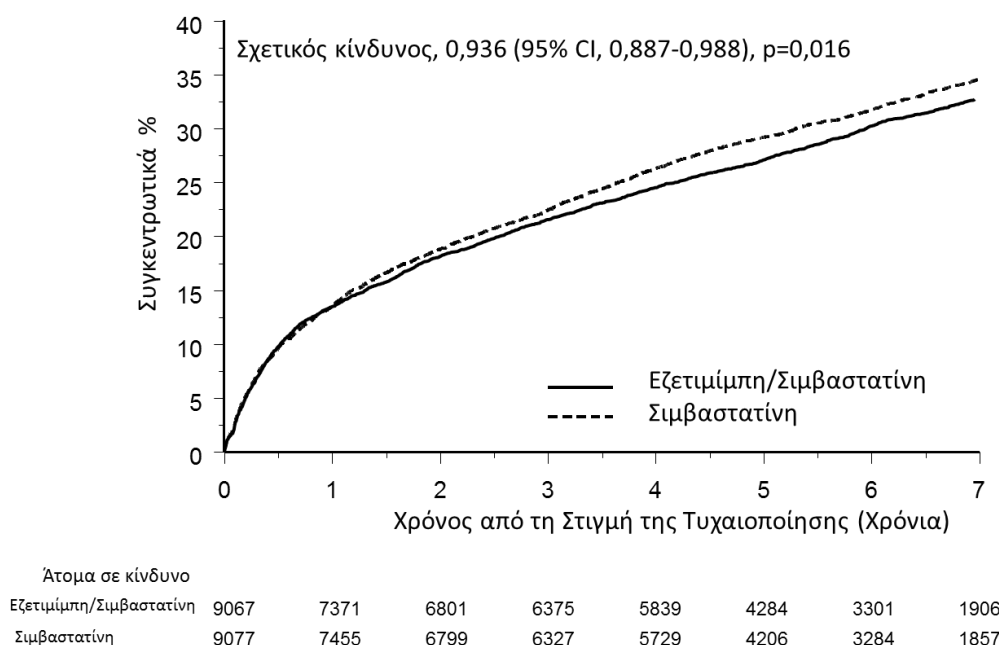
εξετιμίμης+σιμβαστατίνης και 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) για την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Τιμές λιπιδίων ελήφθησαν γενικά σε ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία της μελέτης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η σύνθεση θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ, που ορίζονται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που χρειάστηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο ή οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη απόφαση θεραπείας) και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με εξετιμίμης+σιμβαστατίνη παρείχε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, των μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ) και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 6,4 %, $p=0,016$). Το κύριο καταληκτικό σημείο συνέβη στους 2.572 από τους 9.067 ασθενείς (ποσοστό Kaplan-Meier [KM] 7-χρόνων 32,72 %) στην ομάδα της εξετιμίμης+σιμβαστατίνης και στους 2.742 από τους 9.077 ασθενείς (ποσοστό KM 7-χρόνων 34,67 %) στην ομάδα της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. (Βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 1.) Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου (Βλέπε Πίνακα 1).

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

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

Σχήμα 1: Επίδραση της εξετιμίμης+σιμβαστατίνης στο Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο του Θανάτου Καρδιαγγειακής Αιτιολογίας, του Μείζονος Στεφανιαίου Συμβαμάτος ή του Μη θανατηφόρου Εγκεφαλικού Επεισοδίου



Πίνακας 1

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

Έκβαση	εξετιμίμπη/συμβαστατίνη 10/40 mg ^α (N=9.067)		Συμβαστατίνη 40 mg ^β (N=9.077)		Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	τιμή- p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^γ		
Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο						
Αποτελεσματικότητας						
(Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Δευτερεύοντα Σύνθετα Καταληκτικά Σημεία						
Αποτελεσματικότητας						
Θάνατος από Στεφανιαία Νόσο, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα (ΜΣΣ), μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος (όλες οι αιτιολογίες)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο, οποιαδήποτε επαναγγείωση, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Στοιχεία Κύριου Σύνθετου Καταληκτικού Σημείου και Επιλεγμένα Καταληκτικά Σημεία						
Αποτελεσματικότητας (πρώτη εμφάνιση συγκεκριμένου συμβάματος οποιαδήποτε χρονική στιγμή)						
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Μείζον Στεφανιαίο Συμβάν:						
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα Μυοκαρδίου	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ασταθής στηθάγχη που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Όλα τα Εμφράγματα Μυοκαρδίου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002

Όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ^δ	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Θάνατος από οποιαδήποτε αιτιολογία	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

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

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

^γ Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 7 χρόνια.

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

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο 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 εικονικό φάρμακο επιπροσθέτως στην υπάρχουσα θεραπεία με σιμβαστατίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη και που δεν βρίσκονταν στο στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~80 %), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εξετιμίμπη συγχωρηγούμενη με σιμβαστατίνη πέτυχαν τον στόχο LDL-C στο τέλος της μελέτης σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη, 76 % και 21,5 %, αντιστοίχως.

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

Σε μία πολυκεντρική, διπλά –τυφλή μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων, 214 ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες (ροσιγλιταζόνη ή πιογλιταζόνη) για τουλάχιστον 3 μήνες και σιμβαστατίνη 20 mg τουλάχιστον για 6 εβδομάδες, με μέση τιμή LDL-C 2,4 mmol/L (93 mg/dl), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε σιμβαστατίνη 40 mg ή τα συγχρηγούμενα δραστικά συστατικά ισοδύναμα με δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης 10mg/20mg. Τα δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης 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 δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης (10/10 ως 10/80 mg ημερησίως) έχει αποδειχθεί σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, που συμπεριέλαβε όλες τις διαθέσιμες δόσεις των δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης και όλες τις σχετιζόμενες δόσεις σιμβαστατίνης. Όταν συγκρίθηκαν οι ασθενείς που έλαβαν όλες τις δόσεις των δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης με τους ασθενείς που έλαβαν όλες τις δόσεις σιμβαστατίνης, τα δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης μείωσαν σημαντικά την ολική C, την LDL-C και τα TG (βλέπε Πίνακα 2) καθώς και την Apo B (-42% και -29% αντιστοίχως), τη μη-HDL-C (-49% και -34% αντιστοίχως) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (- 33% και - 9% αντιστοίχως). Οι επιδράσεις των δισκίων εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης στην HDL-C ήταν παρόμοιες με τις επιδράσεις που παρουσιάστηκαν με τη σιμβαστατίνη. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι τα δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης αύξησαν σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 2

Ανταπόκριση στα δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης 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 των δισκίων εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης) ^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
Εικονικό φάρμακο	93	+2	+3	+2	-2
Δισκία εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης 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 των δισκίων εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης (10/10-10/80), μείωσαν σημαντικά την ολική-C, LDL-C, και TG, σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη και αύξησαν σημαντικά την HDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη (ENHANCE), 720 ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg (n=357) ή σιμβαστατίνη 80 mg (n=363) για 2 χρόνια. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνηθεί την επίδραση της θεραπείας συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 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 αντίστοιχως).

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.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

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

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

Η μελέτη Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (SHARP) ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή μελέτη που διεξήχθη σε 9.438 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, το ένα τρίτο των οποίων υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατά την έναρξη. Συνολικά 4.650 ασθενείς ορίστηκαν να λάβουν δισκία εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης 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 δισκία εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης 10/20mg συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πια την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης.

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

Το κύριο τελικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι τα δισκία εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων (749 ασθενείς με συμβάματα στην ομάδα με εικονικό φάρμακο έναντι 639 στην ομάδα των δισκίων εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης) 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 μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

Τα επιμέρους στοιχεία των Μειζόνων Αγγειακών Συμβαμάτων (MVE) σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Τα δισκία εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης με μη-σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ των δισκίων εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης όσον αφορά το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρδιακό θάνατο.

Πίνακας 3

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

Έκβαση	<u>Δισκία</u> <u>εξετιμίμπης+</u> <u>σιμβαστατίνη</u> <u>≤ 10/20</u> <u>(N=4650)</u>	<u>Εικονικό</u> <u>φάρμακο</u> <u>(N=4620)</u>	<u>Αναλογία</u> <u>Κινδύνου</u> <u>(95% CI)</u>	<u>P-value</u>
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Μη θανατηφόρο Έμφραγμα Μυοκαρδίου	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Καρδιακός θάνατος	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Μη-αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Οποιαδήποτε επαναγγείωση	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Μείζονα Αθηροσκληρωτικά Συμβάματα (MAE) ^β	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aΑνάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δισκία εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης 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 τα δισκία εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης ήταν χαμηλότερη μεταξύ ασθενών με χαμηλή LDL-C πριν από την έναρξη της αγωγής (<2,5 mmol/l) και ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατά την έναρξη απ'ότι σε άλλους ασθενείς και οι αντίστοιχες μειώσεις κινδύνου σ'αυτές τις δύο ομάδες κινδύνου εξασθένησαν.

Στένωση Αορτής

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

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακών συμβαμάτων μείζονος σημασίας (MCE),

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

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη 10mg / 40mg δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο MCE. Η πρωταρχική έκβαση παρουσιάστηκε σε 333 ασθενείς (35,3%) στην ομάδα εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης και σε 355 ασθενείς (38,2%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου στην ομάδα εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης 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 εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης και σε 278 ασθενείς (29,9%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (ποσοστό κινδύνου 1,00, 95% CI 0,84, έως 1,18, $p=0,97$). Μερικοί ασθενείς είχαν ισχαιμικά καρδιαγγειακά επεισόδια στην ομάδα με εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη ($n=148$) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο ($n=187$) (ποσοστό κινδύνου 0,78, 95% CI ,0,63 έως 0,97, $p=0,02$), κυρίως λόγω του μικρότερου αριθμού ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης

Τα δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχωρήγηση 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 είχε 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 δόδου 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

Εξετιμίμηση

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

Σιμβαστατίνη

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

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

Βιομετασχηματισμός

Εξετιμίμηση

Η εξετιμίμηση 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 εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης 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 εξετιμίμηση και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμησης απεκκρίνονται βραδέως από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμησης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμησης είναι περίπου 22 ώρες.

Σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη είναι μία ανενεργός λακτόνη, που εύκολα υδρολύεται *in vivo* στο αντίστοιχο β-υδρόξυ οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Η υδρόλυση λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ, και ο ρυθμός υδρόλυσης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ βραδύς.

Στον άνθρωπο η σιμβαστατίνη απορροφάται καλά και υφίσταται εκτενή απέκκριση πρώτης διόδου στο ήπαρ. Η απέκκριση στο ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή του αίματος. Το ήπαρ είναι η κύρια περιοχή δράσης με επακόλουθη απέκκριση ισοδύναμων ενώσεων του φαρμακευτικού προϊόντος στη χολή. Συνεπώς η διαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία είναι μικρή.

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

Αποβολή

Εξετιμίμηση

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

Σιμβαστατίνη

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

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της BCRP.

Κατόπιν χορήγησης από 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-υδροξυ οξύ, μόνο 0,3 %, κατά μέσο όρο, της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με μορφή αναστολέων.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η απορρόφηση και ο μεταβολισμός της εξετιμίμπης ήταν παρόμοιοι μεταξύ παιδιών και εφήβων (10 έως 18 ετών) και ενηλίκων. Με βάση τη συνολική εξετιμίμπη, 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).

Ηλικιωμένοι

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Εξετιμίμπη

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

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

Σιμβαστατίνη

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

Φύλο

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

Πολυμορφισμός SLCO1B1

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δισκία εξετιμίμπης+σιμβαστατίνης

Σε μελέτες συγχορήγησης εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά αυτές που τυπικά αντιδράσεις σχετίζονται με στατίνες.

Μερικές από τις τοξικές αντιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από ό,τι 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 ό,τι 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 ένδειξη ότι η συγχορήγηση της εξετιμίμπης επηρέασε την μυοτοξική δυνατότητα της σιμβαστατίνης.

Σε σκύλους στους οποίους συγχορηγήθηκε εξετιμίμπη και στατίνες, παρατηρήθηκαν σε χαμηλή έκθεση επιδράσεις στο ήπαρ (< 1 φορά της ανθρώπινης AUC). Παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST) με απουσία ιστικής νέκρωσης. Παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στο ήπαρ (υπερπλασία του χοληδόχου πόρου, συσσωρευση 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 κύησης 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 κάποια όργανα-στόχους 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 χολολιθίας 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 κύησης 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 (E320)
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)
Υπρομελλόζη (E464)
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)
Προπυλεστέρας γαλλικός (E310)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το SINDIS συσκευάζεται σε κυψέλες (OPA/Al/PVC/Al) μίας δόσης.

Μέγεθος συσκευασίας: 14, 21, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 και 112 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
16° χλμ. Αθηνών-Λαμίας, 145 64 Κηφισιά, Ελλάδα
Τηλ.: 210 6254630
Fax: 210 6202305
Email: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SINDIS (10+10) mg: 13032/02-04-2020

SINDIS (10+20) mg δισκία: 13346/02-04-2020

SINDIS (10+40) mg δισκία: 31609/02-04-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

04-11-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2022