**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ezetimibe/Sandoz 10 mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εζετιμίμπης.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις: 68 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο

Λευκά έως σχεδόν λευκά δισκία σχήματος οβάλ (7,4 mm x 4,1 mm) με χαραγμένο το «10» στη μία πλευρά και το «EZT» στην άλλη πλευρά.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

*Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία*

Το Ezetimibe/Sandoz, συγχορηγούμενο με έναν αναστολέα της ΗΜG-CoA αναγωγάσης (στατίνη), ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για τους ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δε ρυθμίζονται κατάλληλα λαμβάνοντας μόνο στατίνη.

Η μονοθεραπεία με Ezetimibe/Sandoz ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για τους ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία, στους οποίους η αγωγή με στατίνη θεωρείται ακατάλληλη ή δεν είναι ανεκτή.

*Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (ΗοFH)*

Το Ezetimibe/Sandoz, συγχορηγούμενο με στατίνη, ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για τους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Oι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (π.χ. αφαίρεση της LDL).

*Ομόζυγος σιτοστερολαιμία (φυτοστερολαιμία)*

Το Ezetimibe/Sandoz ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για τους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή σιτοστερολαιμία.

Δεν έχει δειχθεί ακόμη ευεργετική επίδραση του Ezetimibe/Sandoz στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

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

Η οδός χορήγησης είναι από το στόμα. H συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Ezetimibe/Sandoz 10 mg ημερησίως. Το Ezetimibe/Sandoz μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

Όταν το Ezetimibe/Sandoz προστίθεται σε μία αγωγή με στατίνη, θα πρέπει να συνεχίζεται είτε η ενδεικνυόμενη συνήθης αρχική δόση της συγκεκριμένης στατίνης ή η ήδη χορηγούμενη υψηλότερη δόση της στατίνης. Σύμφωνα με αυτό το καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα, πρέπει να συμβουλευτείτε τις οδηγίες δοσολογίας γι’ αυτή τη συγκεκριμένη στατίνη.

*Συγχορήγηση με σκευάσματα που δεσμεύουν τα χολικά οξέα*

Η χορήγηση του Ezetimibe/Sandoz θα πρέπει να γίνεται είτε ≥2 ώρες πριν ή ≥4 ώρες μετά τη χορήγηση ενός σκευάσματος που δεσμεύει τα χολικά οξέα.

*Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται κάτω από την επίβλεψη ενός ειδικού.

Παιδιά και έφηβοι ≥10 ετών (εφηβική κατάσταση: αγόρια στο Στάδιο Tanner ΙΙ και άνω και κορίτσια τουλάχιστον ένα έτος μετά την εμμηναρχή): Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2). Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10 - 17 ετών) είναι ωστόσο περιορισμένη.

Όταν το Ezetimibe/Sandoz χορηγείται με μία στατίνη, πρέπει να συμβουλεύεστε τις οδηγίες δοσολογίας της στατίνης σε παιδιά.

Παιδιά ≥6 και <10 ετών: Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σ’αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιά <6 ετών: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση του Ezetimibe/Sandoz σε αυτή την ηλικιακή ομάδα

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh 5 έως 6).

Δε συνιστάται θεραπεία με Ezetimibe/Sandoz σε ασθενείς με μέτρια (βαθμολογία Child Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία Child Pugh >9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

**4.3 Αντενδείξεις**

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

Όταν το Ezetimibe/Sandoz συγχορηγείται με μία στατίνη, παρακαλείστε να συμβουλεύεστε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού Προϊόντος (ΠΧΠ).

Η θεραπεία με Ezetimibe/Sandoz, συγχορηγούμενο με μία στατίνη, αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Το Ezetimibe/Sandoz, συγχορηγούμενο με μία στατίνη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητα επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όταν το Ezetimibe/Sandoz συγχορηγείται με μία στατίνη, παρακαλείσθε να συμβουλεύεστε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού Προϊόντος (ΠΧΠ).

*Ηπατικά ένζυμα*

Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εζετιμίμπη με μία στατίνη παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις τρανσαμινασών (≥3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]). Όταν το Ezetimibe/Sandoz συγχορηγείται με μία στατίνη, θα πρέπει να γίνονται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας και σύμφωνα με τις οδηγίες των στατινών. (Βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία περισσότεροι από 9000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εζετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 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 την εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,6% για το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

*Σκελετικοί μύες*

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εζετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης.

Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν ραβδομυόλυση λάμβαναν μία στατίνη ταυτόχρονα με εζετιμίμπη. Ωστόσο, πολύ σπάνια έχει αναφερθεί ραβδομυόλυση με εζετιμίμπη ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με την προσθήκη της εζετιμίμπης σε άλλα σκευάσματα, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ραβδομυόλυση. Εάν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια βάσει των μυϊκών συμπτωμάτων ή είναι διαπιστωμένη με επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) >10 φορές το ULN, το Ezetimibe/Sandoz, οποιαδήποτε στατίνη και οποιοδήποτε από τα άλλα σκευάσματα που λαμβάνει ο ασθενής ταυτόχρονα, πρέπει να διακοπεί αμέσως. Όλοι οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία με Ezetimibe/Sandoz πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για μυοπάθεια και να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία περισσότεροι από 9000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εζετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως (n = 4650) ή εικονικό φάρμακο (n = 4620) (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,9 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης ήταν 0,2% για την εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% για το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

*Ηπατική ανεπάρκεια*

Το Ezetimibe/Sandoz δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, διότι δεν είναι γνωστή η επίδραση της αυξημένης έκθεσης σε εζετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 έως 17 ετών)*

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εζετιμίμπης σε ασθενείς ηλίκίας 6 έως 10 ετών με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αξιολογηθεί σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή 12-εβδομάδων. Οι επιδράσεις της εζετιμίμπης για περιόδους θεραπείας> 12 εβδομάδων δεν έχουν μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Η Εζετιμίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εζετιμίμπης όταν συγχορηγείται με σιμβαστατίνη σε ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αξιολογηθεί σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε έφηβα αγόρια (στάδιο Tanner ΙΙ 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 στη σεξουαλική ωρίμανση σε έφηβα αγόρια ή κορίτσια ή οποιαδήποτε επίδραση στη διάρκεια του κύκλου της εμμήνου ρύσεως στα κορίτσια. Ωστόσο, οι επιδράσεις της εζετιμίμπης για μία περίοδο θεραπείας >33 εβδομάδων στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση, δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ezetimibe/Sandoz όταν συγχορηγείται με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ezetimibe/Sandoz όταν συγχορηγείται με σιμβαστατίνη δεν έχουνμελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ≤ 10 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Ezetimibe/Sandoz σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών, για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή δεν έχει μελετηθεί.

*Φιβράτες*

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ezetimibe/Sandoz όταν χορηγείται μαζί με φιβράτες.

Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει Ezetimibe/Sandoz και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστης και αυτή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

*Κυκλοσπορίνη*

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με Ezetimibe/Sandoz στη ρύθμιση της κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ezetimibe/Sandoz και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

*Αντιπηκτικά*

Εάν το Ezetimibe/Sandoz προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, κάποιο άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουϊνδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

*Έκδοχα*

Το Ezetimibe/Sandoz περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης κατά Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι η εζετιμίμπη δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εζετιμίμπης και των φαρμάκων που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 και 3Α4 ή την Ν-ακετυλοτρανσφεράση.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η εζετιμίμπη δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, των από στόματος αντισυλληπτικών (της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης), της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης, κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Η σιμετιδίνη, όταν συγχορηγείται με εζετιμίμπη, δεν έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εζετιμίμπης.

*Aντιόξινα:*

Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα μείωσε τον ρυθμό απορρόφησης της εζετιμίμπης αλλά δεν είχε καμία επίδραση στη βιoδιαθεσιμότητα της εζετιμίμπης. O μειωμένος αυτός ρυθμός απορρόφησης δε θεωρείται κλινικά σημαντικός.

*Χολεστυραμίνη:*

Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εζετιμίμπης (εζετιμίμπη + γλυκουρονίδιο της εζετιμίμπης) περίπου 55%. Η σταδιακή μείωση της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) λόγω της προσθήκης του Ezetimibe/Sandoz στη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

*Φιβράτες:*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και Ezetimibe/Sandoz, οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι ότι υπάρχει πιθανός κίνδυνος χολολιθίασης και νόσου της χοληδόχου κύστης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει Ezetimibe/Sandoz και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστης και αυτή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση με φαινοφιβράτη ή γεμφιβροζίλη αύξησε μετρίως τις συγκεντρώσεις της συνολικής εζετιμίμπης (περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές αντίστοιχα).

Η συγχορήγηση του Ezetimibe/Sandoz με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί.

Οι φιβράτες μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση χολολιθίασης. Σε μελέτες με πειραματόζωα, η εζετιμίμπη μερικές φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χοληδόχο κύστη, αλλά όχι σε όλα τα είδη ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλεισθεί κίνδυνος για λιθογένεση σχετιζόμενος με τη θεραπευτική χρήση του Ezetimibe/Sandoz.

*Στατίνες:*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εζετιμίμπη συγχορηγήθηκε με ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη.

*Κυκλοσπορίνη:*

Σε μία μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης >50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μία εφάπαξ δόση 10 mg εζετιμίμπης οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για τη συνολική εζετιμίμπη σε σύγκριση με ένα υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εζετιμίμπη, από μία άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες θεραπείες, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12 φορές στη συνολική εζετιμίμπη σε σύγκριση ταυτόχρονα με τους μάρτυρες που έλαβαν μόνο εζετιμίμπη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, η ημερήσια χορήγηση 20 mg εζετιμίμπης για 8 ημέρες με μία εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης κατά την ημέρα 7 οδήγησε σε μέση αύξηση κατά 15% στην καμπύλη AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με μία εφάπαξ δόση 100 mg μόνο κυκλοσπορίνης. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχορήγησης της εζετιμίμπης και της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με Ezetimibe/Sandoz στη ρύθμιση της κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ezetimibe/Sandoz και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αντιπηκτικά:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση της εζετιμίμπης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν έχει σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και του χρόνου προθρομβίνης σε μία μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, έχουν γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυξημένη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) σε ασθενείς στους οποίους στη θεραπεία με εζετιμίμπη προστέθηκε βαρφαρίνη ή φλουϊνδιόνη. Εάν το Ezetimibe/Sandoz προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, κάποιο άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουϊνδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Η συγχορήγηση του Ezetimibe/Sandoz με μία στατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.3), παρακαλείστε να συμβουλευτείτε την ΠΧΠ της συγκεκριμένης στατίνης.

Εγκυμοσύνη

Το Ezetimibe/Sandoz δε θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τη χρήση της εζετιμίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε μελέτες σε ζώα για τη χρήση της εζετιμίμπης ως μονοθεραπεία δεν εμφανίστηκαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της ανάπτυξης του εμβρύου, του τοκετού ή της ανάπτυξης μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Το Ezetimibe/Sandoz δε θα πρέπει να χορηγείται κατά τη γαλουχία. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η εζετιμίμπη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η εζετιμίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με τις επιδράσεις της εζετιμίμπης στην γονιμότητα στους ανθρώπους. Η Εζετιμίμπη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου**

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδων, χορηγήθηκε μόνο εζετιμίμπη 10 mg ημερησίως σε 2.396 ασθενείς ή με μία στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή με φαινοφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. H συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ της εζετιμίμπης και του εικονικού φαρμάκου (placebo). Παρομοίως, το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ εζετιμίμπης και placebo.

*Η εζετιμίμπη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή συγχορηγούμενο με μία στατίνη:*

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εζετιμίμπη (N=2.396) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (N=1.159) ή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εζετιμίμπη συγχορηγούμενη με μία στατίνη (N=11.308) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι μόνο με μία στατίνη (N=9.361). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου προήλθαν από αναφορές που περιέχουν εζετιμίμπη, είτε χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή μαζί με μία στατίνη:

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |
| --- |
| **Μονοθεραπεία με εζετιμίμπη** |
| **Κατηγορία/οργανικό σύστημα**  | **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις**  | **Συχνότητα**  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης  | μειωμένη όρεξη  | όχι συχνή  |
| Αγγειακές διαταραχές  | έξαψη, υπέρταση  | όχι συχνές  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου  | βήχας  | όχι συχνή  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού  | κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός  | συχνές  |
| δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ναυτία | όχι συχνές  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού  | αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία  | όχι συχνές  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  | κόπωση  | συχνή  |
| θωρακικό άλγος, άλγος  | όχι συχνές  |
| Παρακλινικές εξετάσεις  | ALT και/ή AST αυξημένη; CPK του αίματος αυξημένη, γάμα-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, τιμές της ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές  | όχι συχνές  |
| **Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με εζετιμίμπη συγχορηγούμενη με μία στατίνη**  |
| **Κατηγορία/οργανικό σύστημα**  | **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις**  | **Συχνότητα**  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος  | κεφαλαλγία  | συχνή  |
| παραισθησία  | όχι συχνή  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού  | ξηροστομία, γαστρίτιδα  | όχι συχνές  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  | κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση  | όχι συχνές  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού  | μυαλγία  | συχνή  |
| οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα  | όχι συχνές  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  | εξασθένιση, περιφερικό οίδημα  | όχι συχνές  |
| Παρακλινικές εξετάσεις  | ALT και/ή AST αυξημένη | συχνή/ές  |
| **Εμπειρία μετά την κυκλοφορία (με ή χωρίς στατίνη)** |
| **Κατηγορία/οργανικό σύστημα**  | **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις**  | **Συχνότητα**  |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*  | θρομβοπενία | Μη γνωστή |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* | υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, της κνίδωσης, της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος  | Μη γνωστές |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* | κατάθλιψη | Μη γνωστή |
| *Διαταραχές νευρικού συστήματος* | ζάλη, παραισθησία | Μη γνωστές |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου* | δύσπνοια | Μη γνωστή |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος* | παγκρεατίτιδα, δυσκοιλιότητα | Μη γνωστές |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων* | ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα | Μη γνωστές |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* | πολύμορφο ερύθημα | Μη γνωστή |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* | μυαλγία, μυοπάθεια / ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.4) | Μη γνωστές |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* | εξασθένιση | Μη γνωστή |

*Συγχορήγηση εζετιμίμπης με φαινοφιβράτη:*

Διαταραχές του γαστρεντερικού: κοιλιακό άλγος (συχνή).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία, 625 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως 12 εβδομάδες και 576 ασθενείς για έως 1 έτος. Σ’ αυτή τη μελέτη, 172 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εζετιμίμπη και φαινοφιβράτη ολοκλήρωσαν θεραπεία 12 εβδομάδων και 230 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εζετιμίμπη και φαινοφιβράτη (συμπεριλαμβανομένων 109 που έλαβαν μόνο εζετιμίμπη κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες) ολοκλήρωσαν θεραπεία 1 έτους. Η μελέτη αυτή, δε σχεδιάσθηκε για να συγκρίνει ομάδες θεραπείας για ασυνήθη συμβάντα. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CΙ) για κλινικά σημαντικές αυξήσεις (>3 X ULN, διαδοχικά) των τρανσαμινασών του ορού ήταν 4,5% (1,9, 8,8) και 2,7% (1,2, 5,4) για τη μονοθεραπεία με φαινοφιβράτη και εζετιμίμπη συγχορηγούμενη με φαινοφιβράτη αντιστοίχως, αναπροσαρμοσμένη στην έκθεση στη θεραπεία. Τα αντίστοιχα ποσοστά επίπτωσης για χολοκυστεκτομή ήταν 0,6% (0,0, 3,1) και 1,7% ( 0,6, 4,0) για τη μονοθεραπεία με φαινοφιβράτη και για εζετιμίμπη συγχορηγούμενη με φαινοφιβράτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

*Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 έως 17 ετών)*

Σε μία μελέτη που περιλάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγο οικογενή ή μη-οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 138), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT και/ή AST (≥3 X ULN, διαδοχικά) στο 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών στην ομάδα εζετιμίμπης σε σύγκριση με 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχαν αυξήσεις της CPK (≥10 X ULN). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας.

Σε μία ξεχωριστή μελέτη που περιλάμβανε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT και/ή AST (≥3 X ULN, διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών στην ομάδα εζετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε σύγκριση με 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία. Αντιστοίχως τα ποσοστά ήταν 2% (2 ασθενείς) και 0% όσον αφορά στην αύξηση της CPK (≥10 X ULN). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας.

Αυτές οι δοκιμές δεν ήταν κατάλληλες για σύγκριση όσον αφορά σπάνιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

*Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο*

Στη Μελέτη ης Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (βλέπε παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν περισσότεροι από 9000 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν σταθερή δόση συνδυασμού 10 mg εζετιμίμπης με σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως ( n = 4650 ) ή εικονικό φάρμακο (n = 4620), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 4,9 χρόνων. Σε αυτή τη δοκιμή, καταγράφηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή θεραπείας λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι ρυθμοί διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμοι (10,4 % στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,8 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας /ραβδομυόλυσης ήταν 0,2 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1 % σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ( > 3Χ ULN) εμφανίστηκαν στο 0,7 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 0,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (9,4 % για την εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,5 % για το εικονικό φάρμακο), ηπατίτιδα, χολοκυστεκτομή ή επιπλοκές χολόλιθων ή παγκρεατίτιδα.

*Εργαστηριακές τιμές*

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας, η συχνότητα σημαντικών κλινικά αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST ≥3 X ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ της εζετιμίμπης (0,5%) και του εικονικού φαρμάκου (0,3%). Σε δοκιμές συγχορήγησης, η συχνότητα ήταν 1,3% για ασθενείς στους οποίους συγχορηγήθηκε εζετιμίμπη με μία στατίνη και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με μία στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δε σχετίζονταν με χολόσταση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνεχιζόμενη θεραπεία. (Βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές, τιμές CPK >10 X ULN αναφέρθηκαν για 4 από τους 1.674 ασθενείς (0,2%) στους οποίους χορηγήθηκε μόνο εζετιμίμπη, έναντι 1 από τους 786 ασθενείς (0,1%) στους οποίους χορηγήθηκε placebo, και για 1 από 917 ασθενείς (0,1%) στους οποίους συγχορηγήθηκε εζετιμίμπη και μία στατίνη έναντι 4 από 929 ασθενείς (0,4%) στους οποίους χορηγήθηκε μόνο μία στατίνη. Δεν παρουσιάσθηκε επιπλέον μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση που να σχετίζεται με εζετιμίμπη σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (placebo ή μόνο μία στατίνη). (Βλ. παράγραφο 4.4).

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση της εζετιμίμπης 50 mg/ημέρα, σε 15 υγιή άτομα έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία έως 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή.

Στα ζώα δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ δόσεις χορηγούμενες από το στόμα των 5.000 mg/kg εζετιμίμπης σε αρουραίους και σε ποντίκια και 3.000 mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με εζετιμίμπη: οι περισσότερες δεν έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, κωδικός ATC: C10AX09

Το Ezetimibe/Sandoz ανήκει σε μία νέα κατηγορία σκευασμάτων τα οποία ελαττώνουν τα λιπίδια που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Το Ezetimibe/Sandoz είναι ενεργό χορηγούμενο από το στόμα 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 εζετιμίμπης είναι ο μεταφορέας στερολών, Niemann-Pick Cl-Like 1 (NPC1L1) που είναι υπεύθυνος για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Η εζετιμίμπη εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και αναστέλλει 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 2 εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εζετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Έχει διεξαχθεί μία σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιορισθεί η εκλεκτικότητα της εζετιμίμπης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εζετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της [14C] χοληστερόλης χωρίς καθόλου επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών οξέων, της προγεστερόνης, της αιθυνυλοιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και D.

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, έχει τεκμηριωθεί ότι η αλλαγή στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα έχει ανάλογη συσχέτιση με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης-C και της LDL-C και αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα της HDL-C. Δεν έχει δειχθεί ακόμη ευεργετική επίδραση της εζετιμίμπης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

*ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ*

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η εζετιμίμπη, είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχορηγούμενο με στατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), τη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B) και τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε τη χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

*Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία*

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων, 769 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που ήδη λάμβαναν μονοθεραπεία με στατίνη και δεν είχαν επιτύχει τον στόχο στη μείωση της LDL-C (2,6 έως 4,1 mmol/l [100 ως 160 mg/dl], ανάλογα με τα αρχικά χαρακτηριστικά) σύμφωνα με το πρόγραμμα Νational Cholesterol Education Program (NCEP) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εζετιμίμπη 10 mg είτε placebo επιπροσθέτως στην υπάρχουσα θεραπεία με στατίνη.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη, και που δε βρίσκονται στον στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~82%), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εζετιμίμπη, πέτυχαν τον στόχο LDL-C στο τέλος της μελέτης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν placebo, στο 72% και 19% αντιστοίχως. Οι αντίστοιχες μειώσεις της LDL-C ήταν σημαντικά διαφορετικές (25% και 4% για την εζετιμίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως). Επιπρόσθετα, η εζετιμίμπη προστιθέμενη στην τρέχουσα θεραπεία με στατίνη, μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), την Apo B, τα τριγλυκερίδια (ΤG) και αύξησε την HDL-C, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η εζετιμίμπη ή το εικονικό φάρμακο προστιθέμενα στη θεραπεία με στατίνες μείωσαν κατά μέσο όρο την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 10% ή κατά 0% από την αρχική τιμή, αντιστοίχως.

Σε δύο διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, 12 εβδομάδων μελέτες σε 1.719 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, η εζετιμίμπη 10 mg μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C (13%), την LDL-C (19%), την Apo B (14%) και τα TG (8%) και αύξησε την HDL-C (3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπρόσθετα, η εζετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των λιποδιαλυτών βιταμινών Α, D και E, καμία επίδραση στον χρόνο προθρομβίνης και, όπως και άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, δεν επηρέασε την παραγωγή των στεροειδών ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων.

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη (ENHANCE), 720 ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εζετιμίμπη 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 ερευνήσει την επίδραση της θεραπείας συνδυασμού εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (IMT) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Η επίδραση αυτού του ενδιάμεσου δείκτη στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει ακόμα αποδειχθεί.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο, η αλλαγή στο μέσο ΙΜΤ των έξι τμημάτων της καρωτίδας, δε διέφερε σημαντικά (p=0,29) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας όπως μετρήθηκε μέσω του υπερηχογραφήματος B-mode. Με εζετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ή μόνο σιμβαστατίνη 80 mg, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα αυξήθηκε κατά 0,0111 mm και 0,0058 mm αντιστοίχως, καθ' όλη τη 2ετή διάρκεια της μελέτης (αρχική μέση τιμή ΙΜΤ της καρωτίδας 0,68 mm και 0,69 mm αντιστοίχως.

Η εζετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg μείωσε σημαντικά περισσότερο την LDL-C, την ολική-C, την Apo B, και τα TG, από ό,τι η σιμβαστατίνη 80 mg. Το ποσοστό αύξησης της HDL-C ήταν παρόμοιο και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για την εζετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειάς τους.

Κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, 138 ασθενείς (59 αγόρια και 79 κορίτσια) ηλικίας 6 έως 10 ετών (μέση ηλικία 8,3 ετών) με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ΗeFH) με αρχικά επίπεδα LDL-C μεταξύ 3.74 και 9.92 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εζετιμίμπη 10 mg ή σε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες.

Κατά την εβδομάδα 12, η εζετιμίμπη μείωσε σημαντικά την ολική-C ((-21% έναντι 0%), την LDL-C ((-28 % έναντι (-1% ), την Apo B ((-22% έναντι -1%) και τη μη HDL-C ((-26% έναντι 0%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα για τις δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια για τα TG και την HDL-C (‑6% έναντι +8%, και +2% έναντι +1% αντιστοίχως).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, 142 αγόρια (στάδιο Tanner ΙΙ και άνω) και 106 κορίτσια μετά την εμμηναρχή, ηλικίας 10 έως 17 ετών (μέση ηλικία 14,2 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ΗeFH) με αρχικά επίπεδα LDL-C μεταξύ 4,1 και 10,4 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εζετιμίμπη 10 mg συγχορηγούμενη με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ή μόνο σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) για 6 εβδομάδες, με συγχορήγηση εζετιμίμπης και 40 mg σιμβαστατίνης ή μόνο 40 mg σιμβαστατίνης για τις επόμενες 27 εβδομάδες, και σε ανοιχτή μελέτη με συγχορήγηση εζετιμίμπης και σιμβαστατίνης (10, 20 ή 40 mg) για τις 20 επόμενες εβδομάδες.

Κατά την Εβδομάδα 6, η εζετιμίμπη συγχορηγούμενη με σιμβαστατίνη (όλες οι δοσολογίες) μείωσε σημαντικά την ολική-C (38% έναντι 26%), την LDL-C (49% έναντι 34%), την Apo B (39% έναντι 27%) και τη μη HDL-C (47% έναντι 33%), σε σύγκριση με σιμβαστατίνη (όλες οι δοσολογίες) μόνον. Τα αποτελέσματα για τις δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια για τα TG και την HDL-C (‑17% έναντι ‑12% και +7% έναντι +6% αντιστοίχως ). Κατά την εβδομάδα 33, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με αυτά της εβδομάδος 6 και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν εζετιμίμπη και 40 mg σιμβαστατίνης (62%) επέτυχαν τον ιδανικό στόχο σύμφωνα με το πρόγραμμα NCEP AAP (<2,8 mmol/L [110 mg/dL) για την LDL-C σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνης (25%).

Κατά την εβδομάδα 53, το τέλος της επέκτασης της ανοιχτής μελέτης, οι επιδράσεις στις παραμέτρους λιπιδίων διατηρήθηκαν.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εζετιμίμπης συγχορηγούμενης με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εζετιμίμπης συγχορηγούμενης με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <10 ετών. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εζετιμίμπη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την ενήλικη ζωή δεν έχει μελετηθεί.

*Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (ΗoFH)*

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων εισήχθησαν 50 ασθενείς με κλινική και/ή γονοτυπική διάγνωση της ΗoFH, οι οποίοι λάμβαναν ατορβαστατίνη ή σιμβαστατίνη (40 mg) με ή χωρίς ταυτόχρονη LDL αφαίρεση. Η εζετιμίμπη συγχορηγούμενη με ατορβαστατίνη (40 mg ή 80 mg) ή σιμβαστατίνη (40 mg ή 80 mg) μείωσε σημαντικά την LDL-C κατά 15% σε σύγκριση με την αύξηση της δόσης της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη από 40 σε 80 mg.

*Ομόζυγος σιτοστερολαιμία (φυτοστερολαιμία)*

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων, 37 ασθενείς με ομόζυγο σιτοστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εζετιμίμπη 10 mg (n=30) ή placebo (n=7). Κάποιοι ασθενείς λάμβαναν άλλες θεραπείες (π.χ. στατίνες, ρητίνες). Η εζετιμίμπη μείωσε σημαντικά τις δύο κύριες φυτικές στερόλες, σιτοστερόλη και καμπεστερόλη κατά 21% και 24% σε σχέση με τις αρχικές τιμές, αντιστοίχως. Η επίδραση της μείωσης της σιτοστερόλης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε αυτό τον πληθυσμό δεν είναι γνωστή.

*Πρόληψη των Μείζονων Αγγειακών Συμβαμάτων στην Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ)*

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 ορίσθηκε να λάβουν σταθερή δόση συνδυασμού εζετιμίμπης 10 mg με σιμβαστατίνη 20 mg και 4.620 ασθενείς με εικονικό φάρμακο με ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 4,9 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν ένα 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 ένα χρόνο η LDL-C μειώθηκε στο 26% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με σιμβαστατίνη 20 mg μόνο και 38% με εζετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πια την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης.

Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο της μελέτης SHARP πρωταρχική σύγκριση ήταν μια ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία των «μείζονων αγγειακών συμβαμάτων» (MVE, ορίζεται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακός θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιαδήποτε επέμβαση επαναγγείωσης) μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες της εζετιμίμπης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη (n = 4.193) ή του εικονικού φαρμάκου (n = 4.191). 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 εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη (n = 4.650) ή σε εικονικό φάρμακο (n = 4620), όπως επίσης και τα στοιχεία αυτής της σύνθεσης.

Το κύριο τελικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι η εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων (749 ασθενείς με συμβάματα στην ομάδα με εικονικό φάρμακο έναντι 639 στην ομάδα της εζετιμίμπης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 16% (p = 0,001 ).

Ωστόσο ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν επέτρεψε μια διακριτή συμβολή της εζετιμίμπης ως

μεμονωμένης δραστικής ουσίας στην αποτελεσματικότητα για την σημαντική μείωση του κινδύνου των μείζονων αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ).

Τα επιμέρους στοιχεία των Μείζονων Αγγειακών Συμβαμάτων (MVE) σε όλους τους ασθενείς που

τυχαιοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η Εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης, με μη σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ της εζετιμίμπης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη όσον αφορά το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρδιακό θάνατο..

Πίνακας1

Μείζονα αγγειακά συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη SHARPa

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Έκβαση | Ezetimibe 10 mg σε συνδυασμό simvastatin 20 mg(N=4650) | Εικονικό φάρμακο(N=4620) | Αναλογία Κινδύνου(95% CI) | P-value |
| Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα | 701 (15.1%) | 814 (17.6%) | 0.85 (0.77-0.94) | 0.001 |
| Μη θανατηφόρο Εμφραγμα Μυοκαρδίου  | 134 (2.9%) | 159 (3.4%) | 0.84 (0.66-1.05) | 0.12 |
| Καρδιακός θάνατος | 253 (5.4%) | 272 (5.9%) | 0.93 (0.78-1.10) | 0.38 |
| Οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο | 171 (3.7%) | 210 (4.5%) | 0.81 (0.66-0.99) | 0.038 |
| Μηⴀαιμορραγικό 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 (ΜΑΕ)b | 526 (11.3%) | 619 (13.4%) | 0.83 (0.74-0.94) | 0.002 |

αΑνάλυση πρόθεσης για θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο, είτε κατά την έναρξη είτε κατά τον χρόνο 1

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

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

*Στένωση Αορτής*

Η μελέτη Σιμβαστατίνης και Εζετιμίμπης 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 (ΑS), τεκμηριωμένη με Doppler μέτρηση μέγιστης ταχύτητας ροής στην αορτική βαλβίδα εντός του εύρους από 2,5 έως 4,0 m/s. Εντάχθηκαν μόνο οι ασθενείς για τους οποίους θεωρήθηκε ότι δε χρειάζονται θεραπεία με στατίνη για τη μείωση του κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή με συγχορήγηση εζετιμίμπης 10 mg και σιμβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (MCE), που αποτελούνται από καρδιαγγειακό θάνατο, χειρουργική επέμβαση για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) ως αποτέλεσμα επιδείνωσης της ΑS, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG), διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης και μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν συνδυασμοί υποομάδων των κατηγοριών συμβάντων των πρωταρχικών τελικών σημείων.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg δε μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο MCE. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα παρουσιάσθηκε σε 333 ασθενείς (35,3%) στην ομάδα εζετιμίμπη / σιμβαστατίνη και σε 355 ασθενείς (38,2%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου στην ομάδα εζετιμίμπη / σιμβαστατίνη 0,96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,83 έως 1,12, p=0,59). Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιήθηκε σε 267 ασθενείς (28,3%) στην ομάδα εζετιμίμπη / σιμβαστατίνη και σε 278 ασθενείς (29.9%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου 1,00, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,84 έως 1,18, p=0,97). Λιγότεροι ασθενείς είχαν ισχαιμικά καρδιαγγειακά επεισόδια στην ομάδα με εζετιμίμπη / σιμβαστατίνη (n=148) από ό,τι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (n=187) (αναλογία κινδύνου 0,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,63 έως 0,97, p=0.02), κυρίως λόγω του μικρότερου αριθμού ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Καρκίνος εμφανίστηκε περισσότερο συχνά στην ομάδα εζετιμίμπη / σιμβαστατίνη (105 έναντι 70, p=0,01). Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι βέβαιη καθώς στη μεγαλύτερη δοκιμή SHARP ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιδήποτε περιστατικό καρκίνου (438 στην ομάδα εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη έναντι 439 στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο) δεν διέφερε και επομένως το αποτέλεσμα της δοκιμής SEAS δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί από την SHARP.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η εζετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται εκτενώς σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο της εζετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (Cmax) επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο της εζετιμίμπης και 4 έως 12 ώρες για την εζετιμίμπη.

H απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εζετιμίμπης δεν μπορεί να προσδιορισθεί επειδή το συστατικό είναι ουσιαστικά αδιάλυτο σε υδατικά διαλύματα, τα οποία είναι κατάλληλα για ενέσιμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά) δεν έχουν επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης εζετιμίμπης, όταν χορηγήθηκε ως Ezetimibe/Sandoz 10 mg δισκία. Το Ezetimibe/Sandoz μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η εζετιμίμπη και το γλυκορουνίδιο της εζετιμίμπης δεσμεύονται στον άνθρωπο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 99,7% και 88 έως 92%, αντιστοίχως.

Βιομετασχηματισμός

Η εζετιμίμπη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύνδεσης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης ΙΙ) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (μία αντίδραση φάσης Ι) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εζετιμίμπη και το γλυκορουνίδιο της εζετιμίμπης 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 εζετιμίμπη και το γλυκορουνίδιο της εζετιμίμπης απεκκρίνονται αργά από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εζετιμίμπης και του γλυκορουνιδίου της εζετιμίμπης είναι περίπου 22 ώρες.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση από το στόμα C-14 εζετιμίμπης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εζετιμίμπη ανήρχετο περίπου σε 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78% και 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

*Ειδικοί Πληθυσμοί:*

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της εζετιμίμπης είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών ηλικίας ≥6 ετών και ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας <6 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με HoFH, HeFH ή σιτοστερολαιμία.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εζετιμίμπης ήταν 2 φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους (>65 ετών) από ό,τι 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 εζετιμίμπη. Επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Ηπατική ανεπάρκεια

Μετά από μία εφάπαξ δόση εζετιμίμπης 10 mg, η μέση τιμή AUC για την ολική εζετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολόγηση Child Pugh score 5 ή 6) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh score 7 έως 9), η μέση τιμή ΑUC για την ολική εζετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές την ημέρα 1 και ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εζετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (βαθμολόγηση Child Pugh score >9) ηπατική ανεπάρκεια, το Ezetimibe/Sandoz δε συνιστάται σ’ αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εζετιμίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση κάθαρση κρεατινίνης CrCl ≤30 ml/min/1,73 m2) η μέση τιμή AUC για την ολική εζετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές, σε σύγκριση με υγιή άτομα (n=9). Αυτό το αποτέλεσμα δεν εκτιμάται ως κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ένας επιπλέον ασθενής σ’ αυτή τη μελέτη (μετά από μεταμόσχευση νεφρού και ο οποίος λάμβανε πολλαπλές δόσεις φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης) είχε 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εζετιμίμπη.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εζετιμίμπης ήταν ελαφρά μεγαλύτερες (περίπου 20%) στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.

Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία με εζετιμίμπη. Γι’ αυτό δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες σε ζώα για χρόνια τοξικότητα της εζετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποιο όργανο στόχο για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για τέσσερις εβδομάδες εζετιμίμπη (≥0,03 mg/kg/ημέρα) η συγκέντρωση χοληστερόλης στη 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/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης ή άλλες επιδράσεις του ήπατος και των χοληφόρων. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση του Ezetimibe/Sandoz.

Σε μελέτες συγχορήγησης της εζετιμίμπης με στατίνες οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά οι τυπικές αντιδράσεις που σχετίζονται με στατίνες. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από ό,τι είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνο με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της θεραπείας συγχορήγησης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίσθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίσθηκαν σε αρουραίους μόνο μετά από έκθεση σε δόσεις οι οποίες ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από ό,τι η θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (περίπου 20 φορές της τιμής AUC για στατίνες και 500 ως 2.000 φορές της τιμής AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

Σε μία σειρά δοκιμασιών *in vivo* και *in vitro* με εζετιμίμπη, που χορηγήθηκε μόνη ή συγχορηγήθηκε με στατίνες, δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικό δυναμικό. Οι μακροχρόνιοι έλεγχοι καρκινογένεσης με εζετιμίμπη ήταν αρνητικοί.

Η εζετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, ούτε βρέθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια, ούτε ότι είχε επίδραση στην εμβρυϊκή ή μετεμβρυϊκή ανάπτυξη. Η εζετιμίμπη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους σε κατάσταση κύησης ή σε κουνέλια που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση της εζετιμίμπης και των στατινών δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους. Σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συγκόλληση θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων). Η συγχορήγηση της εζετιμίμπης σε συνδυασμό με λοβαστατίνη οδήγησε σε θανατηφόρα αποτελέσματα σε έμβρυα.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Μαγνήσιο στεατικό

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Φιάλες:

Μετά το πρώτο άνοιγμα: εννέα μήνες. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Κυψέλες (blisters): Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλες: Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για συνθήκες φύλαξης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά το πρώτο άνοιγμα, βλ. παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (blister) από αλουμίνιο/αλουμίνιο (Al/Al) ή πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυβινυλυδενο(δι)χλωρίδιο/αλουμίνιο (PVC/PVDC/Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 και 100 (νοσοκομειακής συσκευασίας) δισκία.

Λευκός περιέκτης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) κλεισμένος με λευκό, βιδωτό πώμα ασφαλείας από πολυπροπυλένιο με ενσωματωμένο καψάκιοαπό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE) με πήγμα οξειδίου του πυριτίου (silica gel): 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Αυστρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{MM/ΕΕΕΕ}>

<ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ>

<{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>