

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DELIPID 10 mg δισκία

### 2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εζετιμίμης.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 74 mg μονοϋδρικής λακτόζης

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

### 3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο δισκίο σχήματος καψακίου με εντυπωμένη την ένδειξη «E 10» στη μία πλευρά και τίποτα στην άλλη πλευρά. Οι διαστάσεις του δισκίου είναι 8,1 x 4,1 mm.

### 4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

##### *Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία*

Το DELIPID, συγχωρηγούμενο με έναν αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνη) ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της δίαιτας, σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται κατάλληλα λαμβάνοντας μόνο στατίνη.

Η μονοθεραπεία με DELIPID ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της δίαιτας σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία, στους οποίους η αγωγή με στατίνη κρίνεται ακατάλληλη ή δεν είναι ανεκτή.

##### *Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων*

Το DELIPID ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (βλ. παράγραφο 5.1) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), ως προσθήκη σε ήδη υπάρχουσα θεραπεία με στατίνη ή ως έναρξη θεραπείας συγχωρηγούμενης με στατίνη.

##### *Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία (HoFH)*

Το DELIPID, συγχωρηγούμενο με στατίνη, ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της δίαιτας σε ασθενείς με HoFH. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία θα πρέπει να συνεχίσει καθ' όλη τη θεραπεία με DELIPID.

Η οδός χορήγησης είναι από του στόματος. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο DELIPID των 10 mg ημερησίως. Το DELIPID μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

Όταν το DELIPID προστίθεται σε αγωγή με στατίνη, είτε θα πρέπει να συνεχιστεί η ενδεικνυόμενη συνήθης αρχική δόση της εν λόγω στατίνης είτε η υψηλότερη δόση στατίνης που έχει καθοριστεί ήδη. Σε αυτές τις συνθήκες, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι οδηγίες δοσολογίας για τη συγκεκριμένη στατίνη.

#### ***Χρήση σε Ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο και με Ιστορικό Επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ)***

Για επιπρόσθετη μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), το DELIPID 10 mg μπορεί να χορηγηθεί μαζί με μία στατίνη, με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος.

#### ***Συγχορήγηση με παράγοντες συμπλοκοποίησης χολικών οξέων***

Η χορήγηση του DELIPID θα πρέπει να γίνεται είτε  $\geq 2$  ώρες πριν ή  $\geq 4$  ώρες μετά τη χορήγηση παράγοντα συμπλοκοποίησης χολικών οξέων.

#### ***Χρήση σε ηλικιωμένους***

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

#### ***Παιδιατρικός πληθυσμός***

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με αξιολόγηση ειδικού.

Παιδιά και έφηβοι  $\geq 6$  ετών: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εξετιμίπης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία..

Όταν το DELIPID συγχορηγείται με στατίνη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι οδηγίες δοσολογίας για τη στατίνη σε παιδιά.

Παιδιά < 6 ετών: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του DELIPID σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### ***Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία***

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5 έως 6). Η θεραπεία με DELIPID δεν συνιστάται 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).

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

Όταν το DELIPID συγχωρηγείται με στατίνη, θα πρέπει να συμβουλευέστε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

Η θεραπεία με DELIPID, όταν συγχωρηγείται με στατίνη, αντενδείκνυται κατά την κύηση και τη γαλουχία.

Το DELIPID συγχωρηγούμενο με στατίνη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη εμμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού.

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

Όταν το DELIPID συγχωρηγείται με στατίνη, παρακαλείσθε να συμβουλευέστε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

##### ***Ηπατικά ένζυμα***

Σε ελεγχόμενες μελέτες συγχωρήγησης σε ασθενείς που λάμβαναν DELIPID σε συνδυασμό με μια στατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις τρανσαμινασών ( $\geq 3$  X το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]). Όταν το DELIPID συγχωρηγείται με μια στατίνη, πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας και σύμφωνα με τις συστάσεις για τη στατίνη. (Βλ. παράγραφο 4.8)

Στην IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18.144 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και με ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg ημερησίως (n=9.067), είτε σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (n=9.077). Κατά τη διάρκεια της διάμεσης παρακολούθησης των 6 χρόνων, η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ( $\geq 3$ X φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]) ήταν 2,5 % για την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 2,3 % για τη σιμβαστατίνη. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη στο πλαίσιο της οποίας πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν DELIPID 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως (n=4.650) ή εικονικό φάρμακο (n=4.620), (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,9 έτη), η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ( $> 3$  X ULN) ήταν 0,7% για την εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,6% για το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

##### ***Σκελετικοί μύες***

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του DELIPID, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύωσης. Οι περισσότεροι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν ραβδομύωση λάμβαναν στατίνη ταυτόχρονα με DELIPID. Ωστόσο, η εκδήλωση ραβδομύωσης έχει αναφερθεί πολύ σπάνια όταν χορηγείται DELIPID ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια όταν προστίθεται DELIPID σε άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύωσης. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας βάσει των μυϊκών συμπτωμάτων ή επιβεβαίωση από επίπεδο κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK)  $>10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), θα πρέπει να διακοπεί αμέσως το DELIPID, οποιαδήποτε στατίνη και οποιοσδήποτε από τους άλλους παράγοντες που χορηγούνται ταυτόχρονα στον ασθενή. Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με DELIPID θα πρέπει

να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην IMPROVE-IT, 18.144 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και με ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg ημερησίως (n=9.067) ή σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (n=9.077). Κατά τη διάρκεια της διάμεσης παρακολούθησης των 6 χρόνων, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν 0,2 % για την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό  $CK \geq 10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της  $CK \geq 5$  και  $< 10$  φορές ULN. Η συχνότητα εμφάνισης ραβδομύωσης ήταν 0,1 % για την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομύωση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό  $CK \geq 10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με ένδειξη νεφρικής κάκωσης, με τιμές  $CK \geq 5$  φορές ULN και  $< 10$  φορές ULN σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με ένδειξη νεφρικής κάκωσης ή με τιμές  $CK \geq 10.000$  IU/l χωρίς ένδειξη νεφρικής κάκωσης. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Σε μια κλινική μελέτη στο πλαίσιο της οποίας πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν DELIPID 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως (n=4.650) ή εικονικό φάρμακο (n=4.620) (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,9 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομύωσης ήταν 0,2% για το DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% για το εικονικό φάρμακο. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

#### ***Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία***

Λόγω των μη γνωστών επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης σε εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, το DELIPID δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2).

#### ***Παιδιατρικός πληθυσμός***

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του DELIPID σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 10 ετών με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αξιολογηθεί σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων. Οι επιδράσεις της εξετιμίμπης για περιόδους θεραπείας  $> 12$  εβδομάδων δεν έχουν μελετηθεί για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Το DELIPID δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών. (Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του DELIPID όταν συγχωρηγείται με σιμβαστατίνη σε ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης σε έφηβα αγόρια (στάδιο Tanner II ή άνω) και σε κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή.

Σε αυτή την περιορισμένη ελεγχόμενη μελέτη, δεν υπήρξε γενικά κάποια ανιχνεύσιμη επίδραση στην ανάπτυξη ή τη σεξουαλική ωρίμανση εφηβων αγοριών ή κοριτσιών, ή οποιαδήποτε ενέργεια στη διάρκεια του έμηνου κύκλου στα κορίτσια. Ωστόσο, οι επιδράσεις της εξετιμίμπης για μια περίοδο θεραπείας  $> 33$  εβδομάδων στην ανάπτυξη και στη σεξουαλική ωρίμανση δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DELIPID συγχωρηγούμενου με δόσεις σιμβαστατίνης άνω των 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DELIPID συγχορηγούμενου με σιμβαστατίνη δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <10 ετών. (Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με DELIPID σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών όσον αφορά τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή δεν έχει μελετηθεί.

#### **Φιβράτες**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DELIPID όταν χορηγείται με φιβράτες δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε ασθενή που λαμβάνει DELIPID και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστεως και αυτή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

#### **Κυκλοσπορίνη**

Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με DELIPID ενώ γίνεται λήψη κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν DELIPID και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **Αντιπηκτικά**

Εάν το DELIPID προστεθεί σε βαρφαρίνη, ένα άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή σε φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **Εκδοχο**

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

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

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης κατά τη συγχορήγηση. Η σιμετιδίνη, όταν συγχορηγήθηκε με εξετιμίμη, δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμης.

**Αντιόξινα:** Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιόξινων μείωσε το ρυθμό απορρόφησης της εξετιμίμης, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητά της. Αυτός ο μειωμένος ρυθμός απορρόφησης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικός.

**Χολεστυραμίνη:** Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μείωσε τη μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμης (εξετιμίμη + γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης) κατά 55% περίπου. Η σταδιακή μείωση της χαμηλής πυκνότητας

λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (LDL-C) λόγω της προσθήκης DELIPID σε χολεστυραμίνη μπορεί να ελαττωθεί εξαιτίας αυτής της αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

**Φιβράτες:** Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και DELIPID, οι γιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τον πιθανό κίνδυνο χολολιθίασης και νόσου της χοληδόχου κύστης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν υπάρχει υποψία χολολιθίασης σε ασθενή που λαμβάνει DELIPID και φαινοφιβράτη, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστεως και αυτή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζίλης αύξησε μέτρια τις συνολικές συγκεντρώσεις εξετιμίμπης (περίπου 1,5 και 1,7 φορές αντίστοιχα).

Η συγχορήγηση του DELIPID με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί.

Οι φιβράτες ενδέχεται να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη, οδηγώντας σε χολολιθίαση. Σε μελέτες σε ζώα, η εξετιμίμπη ενίοτε αύξησε τα επίπεδα χοληστερόλης στη χολή της χοληδόχου κύστης, αλλά όχι σε όλα τα είδη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση του DELIPID.

**Στατίνες:** Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη συγχορηγήθηκε με ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη.

**Κυκλοσπορίνη:** Σε μια μελέτη οκτώ ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, με κάθαρση κρεατινίνης >50 ml/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, εφάπαξ δόση DELIPID 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για την ολική εξετιμίμπη, σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό ελέγχου, που λάμβανε μόνο εξετιμίμπη, από μια άλλη μελέτη (n=17). Σε μια διαφορετική μελέτη, ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, που λάμβανε κυκλοσπορίνη και άλλες πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές, παρουσίασε 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμπη, σε σύγκριση με πληθυσμό ελέγχου που λάμβανε ταυτόχρονα μόνο εξετιμίμπη. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων στην οποία συμμετείχαν 12 υγιή άτομα, η ημερήσια χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης, την Ημέρα 7 οδήγησε σε μέση αύξηση 15% στην AUC κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση), σε σύγκριση με εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης μόνο. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη για την επίδραση της συγχορηγούμενης εξετιμίμπης στην έκθεση σε κυκλοσπορίνη, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ξεκινά η χορήγηση DELIPID ενώ γίνεται λήψη κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν DELIPID και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

**Αντιπηκτικά:** Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg εφάπαξ ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και του χρόνου προθρομβίνης σε μελέτη δώδεκα υγιών ενήλικων ανδρών. Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυξημένη διεθνή ομαλοποιημένη σχέση (INR) σε ασθενείς για τους οποίους προστέθηκε DELIPID σε αγωγή με βαρφαρίνη ή φλουινδιόνη. Εάν το DELIPID προστεθεί σε βαρφαρίνη, σε άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή σε φλουινδιόνη, η INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το DELIPID συγχωρηγούμενο με στατίνη, αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.3). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της συγκεκριμένης στατίνης.

##### Εγκυμοσύνη:

Το DELIPID θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνον εφόσον είναι απολύτως αναγκαίο. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του DELIPID κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα σχετικά με τη χρήση της εξετιμίμπης σε μονοθεραπεία δεν υπήρξαν ενδείξεις άμεσων ή έμμεσων επιβλαβών επιδράσεων στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Θηλασμός:

Το DELIPID δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Μελέτες σε αρουραίους έχουν καταδείξει ότι η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

##### Γονιμότητα:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της εξετιμίμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η εξετιμίμπη δεν είχε 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, κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### ***Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών (Κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία)***

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδες, χορηγήθηκε μόνο DELIPID 10 mg ημερησίως σε 2.396 ασθενείς, με μια στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή με φαινοφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ του DELIPID και του εικονικού φαρμάκου. Ομοίως, και το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ DELIPID και εικονικού φαρμάκου.

DELIPID χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή συγχωρηγούμενη με μια στατίνη:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DELIPID (N=2396) και σε μεγαλύτερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο (N=1159) ή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DELIPID συγχωρηγούμενο με στατίνη (N=11.308) και σε μεγαλύτερη συχνότητα από τη χορήγηση στατίνης ως μονοθεραπεία (N=9.361). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία προέρχονται από αναφορές που περιέχουν DELIPID είτε χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή με μια στατίνη.

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

<b>Μονοθεραπεία με DELIPID</b>		
<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
Εξετάσεις	αυξημένη ALT ή/και AST, αυξημένη CPK στο αίμα, αυξημένη $\gamma$ - γλουταμυλτρανσφεράση, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	βήχας	Όχι συχνές
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, αυχενάλγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη, υπέρταση	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση	Συχνές
	θωρακικό άλγος, πόνος	Όχι συχνές
<b>Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες με DELIPID όταν συγχρησιμοποιείται με στατίνη</b>		
<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
Εξετάσεις	αυξημένη ALT ή/και AST	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	Συχνές
	παραίσθησία	Όχι συχνές
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	Συχνές
	οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία, πόσο σε άκρο	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, οίδημα περιφερικό	Όχι συχνές
<b>Εμπειρία μετά την κυκλοφορία (με ή χωρίς μία στατίνη)</b>		
<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
Διαταραχές του	θρομβοκυτταροπενία	Μη γνωστές



αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	ζάλη, παραισθησία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	παγκρεατίτιδα, δυσκοιλιότητα	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία, μυοπάθεια/ραβδομύλωση (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης, αναφυλαξίας και αγγειοοιδήματος	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	κατάθλιψη	Μη γνωστές

***DELIPID συγχρηγούμενο με φαινοφιβράτη:***

Διαταραχές του γαστρεντερικού: κοιλιακό άλγος (συχνές).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία, 625 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για χρονικό διάστημα έως 12 εβδομάδες και 576 ασθενείς για διάστημα έως 1 έτος. Σε αυτή τη μελέτη, 172 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DELIPID και φαινοφιβράτη ολοκλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας, και 230 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DELIPID και φαινοφιβράτη (συμπεριλαμβανομένων 109 που έλαβαν DELIPID μόνο για τις πρώτες 12 εβδομάδες) ολοκλήρωσαν 1 έτος θεραπείας. Αυτή η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί προκειμένου να συγκριθούν ομάδες θεραπείας για σπάνια συμβάματα. Η συχνότητα εμφάνισης (95% CI) κλινικά σημαντικών αυξήσεων (>3 x ULN, διαδοχικές) των τρανσαμινασών του ορού ήταν 4,5% (1,9, 8,8) και 2,7% (1,2, 5,4) για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με φαινοφιβράτη και DELIPID συγχρηγούμενο με φαινοφιβράτη αντίστοιχα, με προσαρμογή για έκθεση σε θεραπεία. Τα αντίστοιχα ποσοστά εμφάνισης χολοκυστεκτομής ήταν 0,6% (0,0, 3,1) και 1,7% (0,6, 4,0) για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με φαινοφιβράτη και DELIPID συγχρηγούμενο με φαινοφιβράτη αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

***Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών)***

Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-10 ετών) με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=138), παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT ή/και AST ( $\geq 3X$  ULN, διαδοχικές) στο 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη σε σύγκριση με 0% στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξαν αυξήσεις της CPK ( $\geq 10X$  ULN). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη στην οποία συμμετείχαν έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT ή/και AST ( $\geq 3X$  ULN, διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη, σε σύγκριση με το 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα που έλαβε σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία. Αυτά τα στοιχεία ήταν αντίστοιχα 2% (2 ασθενείς) και 0% για την αύξηση της CPK ( $\geq 10X$  ULN). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας.

Αυτές οι μελέτες δεν ήταν κατάλληλες για τη σύγκριση σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

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

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

Στη μελέτη SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (βλ. παράγραφο 5.1), στην οποία συμμετείχαν πάνω από 9.000 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με σταθερής δόσης συνδυασμό DELIPID 10 mg και σιμβαστατίνης 20 mg ημερησίως (n=4.650) ή με εικονικό φάρμακο (n=4.620), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα για διάμεσης διάρκειας παρακολούθησης 4,9 ετών. Στη μελέτη αυτή, καταγράφηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπές λόγω οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών. Το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο (10,4% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,8% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομύλωσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ( $> 3X$  ULN) παρατηρήθηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Σε αυτή τη μελέτη, δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (9,4%

για DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), ηπατίτιδα, χολοκυστεκτομή ή επιπλοκές χολόλιθων ή παγκρεατίτιδας.

#### Εργαστηριακές τιμές

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού (ALT ή/και AST  $\geq 3$  X ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ του DELIPID (0,5%) και του εικονικού φαρμάκου (0,3%). Σε μελέτες συγχωρήγησης, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1,3% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DELIPID συγχωρηγούμενο με μια στατίνη και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, μη σχετιζόμενες με χολόσταση, και επανέρχονταν στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνέχιση της θεραπείας. (Βλ. παράγραφο 4.4.)

Σε κλινικές μελέτες αναφέρθηκε CPK  $>10$ X ULN για 4 από 1.674 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν μονοθεραπεία με DELIPID έναντι 1 από 786 ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και για 1 από 917 (0,1%) ασθενείς στους οποίους συγχωρηγήθηκε DELIPID και στατίνη έναντι 4 από 929 ασθενείς (0,4%) που έλαβαν μονοθεραπεία με στατίνη. Δεν υπήρξαν υπερβολικά συμβάματα μυοπάθειας ή ραβδομυόλυσης συσχετιζόμενα με το DELIPID σε σύγκριση με το σχετικό σκέλος ελέγχου (εικονικό φάρμακο ή μονοθεραπεία με 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του:

Εθνικού Οργανισμού 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 εξετιμίμπης 50 mg/ημέρα σε 15 υγιή άτομα για έως 14 ημέρες ή δόσης 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία για έως και 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 5000 mg/kg εξετιμίμπης σε επίμυες και μύες και 3000 mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί μερικά περιστατικά υπερδοσολογίας με DELIPID, ωστόσο στην πλειονότητα δεν έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν δεν ήταν σοβαρές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

## **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων.  
Κωδικός ATC: C10A X09.

### Μηχανισμός δράσης

Η εξετιμίμπη είναι σε μια νέα κατηγορία υπολιπιδαιμικών ενώσεων που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Η εξετιμίμπη είναι δραστική από του στόματος, και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες ενώσεων που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ. στατίνες, συμπλοκοποιητές χολικών οξέων [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμπης είναι ο μεταφορέας στερολών, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτοστερολών.

Η εξετιμίμπη 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 μια κλινική μελέτη 2 εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, το DELIPID ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έχει διεξαχθεί μια σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιοριστεί η εκλεκτικότητα της εξετιμίμπης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της [<sup>14</sup>C]-χοληστερόλης χωρίς καθόλου επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών οξέων, της προγεστερόνης, της αιθινυλοιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών A και D.

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, έχει τεκμηριωθεί ότι η 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.

Η χορήγηση του DELIPID μαζί με στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με ιστορικό επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ).

### ***Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια***

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το DELIPID είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχρηγούμενο με στατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

### ***Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία***

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

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη, και που δεν βρίσκονται στο στόχο LDL-C στην έναρξη της μελέτης (~82%), σημαντικά περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν DELIPID, πέτυχαν το στόχο LDL-C στο τέλος της μελέτης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο, στο 72%

και 19% αντιστοίχως. Οι αντίστοιχες μειώσεις της LDL-C ήταν σημαντικά διαφορετικές (25% και 4% για το DELIPID έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως). Επιπρόσθετα, το DELIPID προστιθέμενο στην τρέχουσα θεραπεία με στατίνη, μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική-C), την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την HDL-C, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το DELIPID ή το εικονικό φάρμακο προστιθέμενα στη θεραπεία με στατίνες μείωσαν τη διάμεση C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 10% ή κατά 0% από την αρχική τιμή, αντιστοίχως.

Σε δύο διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων στις οποίες συμμετείχαν 1.719 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, το DELIPID 10 mg μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη-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, το DELIPID δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E στο πλάσμα, καμία επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης και, όπως άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, δεν επηρέασε την παραγωγή των στεροειδών ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων.

Σε μια 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 μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (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 IMT των έξι τμημάτων της καρωτιδας, δεν διέφερε σημαντικά (p=0,29) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας όπως μετρήθηκε μέσω υπερηχογραφήματος B-mode. Με την εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ή σιμβαστατίνη 80 mg μόνο, το πάχος του έσω μέσου χιτώνα περιορίστηκε κατά 0,0111 mm και 0,0058 mm αντιστοίχως, καθ' όλη τη 2ετή διάρκεια της μελέτης (αρχική μέση τιμή IMT της καρωτιδας 0,68 mm και 0,69 mm αντιστοίχως).

Η εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg μείωσε σημαντικά περισσότερο τα LDL-C, ολική-C, Apo B και TG, απ' 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 εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειάς τους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, 138 ασθενείς (59 αγόρια και 79 κορίτσια) ηλικίας 6 έως 10 ετών (μέση ηλικία 8,3 έτη) με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) με αρχικά επίπεδα LDL-C μεταξύ 3,74 και 9,92 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν είτε σε DELIPID 10 mg είτε σε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες.

Κατά την εβδομάδα 12, το DELIPID 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 μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, 142 αγόρια (στάδιο Tanner II και άνω) και 106 κορίτσια μετά την εμμηναρχή, ηλικίας 10 έως 17 ετών (μέση ηλικία 14,2 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) με αρχικά επίπεδα LDL-C

μεταξύ 4,1 και 10,4 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν σε DELIPID 10 mg συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ή σε σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ως μονοθεραπεία για 6 εβδομάδες, σε συγχωρήγηση DELIPID με 40 mg σιμβαστατίνη ή σε 40 mg σιμβαστατίνη μόνο για τις επόμενες 27 εβδομάδες, και σε ανοιχτής μελέτης συγχωρήγηση DELIPID με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) για τις 20 επόμενες εβδομάδες.

Κατά την Εβδομάδα 6, το DELIPID συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη (σε όλες τις 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 (σε όλες τις δοσολογίες) μόνο. 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 Εβδομάδας 6 και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν DELIPID και 40 mg σιμβαστατίνη (62%) πέτυχαν 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 σιμβαστατίνη (25%). Κατά την Εβδομάδα 53, το τέλος της επέκτασης της ανοιχτής μελέτης, οι επιδράσεις στις παραμέτρους λιπιδίων διατηρήθηκαν.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DELIPID συγχωρηγούμενου με δόσεις σιμβαστατίνης άνω των 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DELIPID όταν συγχωρηγείται με σιμβαστατίνη δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <10 ετών. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με DELIPID σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών όσον αφορά τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή δεν έχει μελετηθεί.

#### *Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων*

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 [ΟΕΜ], 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 LDL-C ≤100 mg/dl (≤2,6 mmol/l) εάν λάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:1 να λάβουν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg (n=9.067) είτε σιμβαστατίνη 40 mg (n=9.077) και με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,0 χρόνων.

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

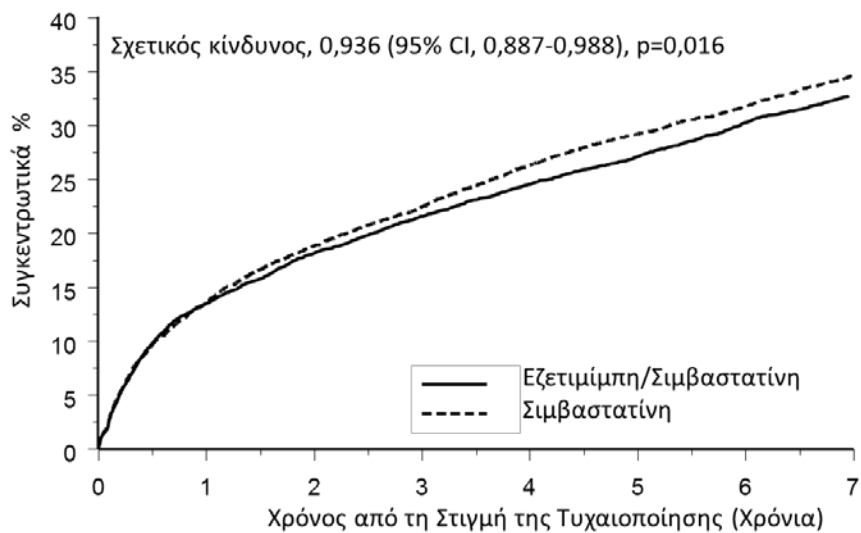
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η σύνθεση θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ, που ορίζονται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που χρειάστηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο ή οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη ανάθεση θεραπείας) και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη όταν προστέθηκε

σε σιμβαστατίνη παρείχε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, των μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ) και του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 6,4 %,  $p=0,016$ ). Το κύριο καταληκτικό σημείο συνέβη στους 2.572 από τους 9.067 ασθενείς (ποσοστό Kaplan-Meier [KM] 7-χρόνων 32,72 %) στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στους 2.742 από τους 9.077 ασθενείς (ποσοστό KM 7-χρόνων 34,67 %) στην ομάδα της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. (Βλ. Σχήμα 1 και Πίνακα 1.) Αυτό το επιπρόσθετο όφελος αναμένεται να είναι παρόμοιο με αυτό της συγχορήγησης με άλλες στατίνες που φαίνεται να είναι αποτελεσματικές στη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου (Βλ. 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 εξετιμίμπης-σιμβαστατίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από τη συγχορήγηση εξετιμίμπης με ισχυρότερες στατίνες σε μακροχρόνιες μελέτες έκβασης δεν έχει αξιολογηθεί.

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

Σχήμα 1: Επίδραση της Εξετιμίμπης/Σιμβαστατίνης στο Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο του Θανάτου Καρδιαγγειακής Αιτιολογίας, του Μειζονος Στεφανιαίου Συμβαματος ή του Μη θανατηφόρου Εγκεφαλικού Επεισοδίου



Άτομα σε κίνδυνο								
Εξετιμίμπη/Σιμβαστατίνη	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Σιμβαστατίνη	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Πίνακας 1  
Μείζονα Καρδιαγγειακά Συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας σε Όλους τους Ασθενείς που Τυχαιοποιήθηκαν στην IMPROVE-IT

Έκβαση	Εξετιμίμπη/Σιμβαστατίνη 10/40 mg <sup>a</sup> (N=9.067)		Σιμβαστατίνη 40 mg <sup>b</sup> (N=9.077)		Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	τιμή-p
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο</b>						
<b>Αποτελεσματικότητα</b>						
(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
<b>Δευτερεύοντα Σύνθετα Καταληκτικά Σημεία</b>						
<b>Αποτελεσματικότητα</b>						
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
<b>Στοιχεία Κύριου Σύνθετου Καταληκτικού Σημείου και Επιλεγμένα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας (πρώτη εμφάνιση συγκεκριμένου συμβάματος οποιαδήποτε χρονική στιγμή)</b>						
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 <sup>d</sup>	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
------------------------------------	------	--------	------	--------	----------------------	-------

<sup>a</sup> Στο 6% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/80 mg.

<sup>b</sup> Στο 27% έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg.

<sup>c</sup> Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 7 χρόνια.

<sup>d</sup> περιλαμβάνει ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλικό επεισόδιο μη προσδιορισμένου τύπου.

### **Πρόληψη μείζονων αγγειακών συμβαμάτων στη 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 ορίστηκε να λάβουν σταθερή δόση συνδυασμού DELIPID 10 mg με σιμβαστατίνη 20 mg και 4.620 ασθενείς εικονικό φάρμακο με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν 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 m<sup>2</sup>. Δεν υπήρξαν κριτήρια ένταξης στην μελέτη όσον αφορά τα λιπίδια. Η μέση LDL-C κατά την έναρξη ήταν 108 mg/dl. Μετά από ένα έτος, η LDL-C μειώθηκε στο 26% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με μονοθεραπεία σιμβαστατίνης 20 mg και 38% με DELIPID 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πια τη 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 του DELIPID 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 DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη (n=4.650) ή σε εικονικό φάρμακο (n=4.620) όπως επίσης και τα στοιχεία αυτής της σύνθεσης.

Το κύριο τελικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι το DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων αγγειακών συμβαμάτων (749 ασθενείς με συμβάματα στην ομάδα με εικονικό φάρμακο έναντι 639 στην ομάδα του DELIPID 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 εξετιμίμπης ως μεμονωμένης δραστικής ουσίας στην αποτελεσματικότητα για τη σημαντική μείωση του κινδύνου των μείζονων αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

Τα επιμέρους στοιχεία των μείζονων αγγειακών συμβαμάτων (MVE) σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Το DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης με μη σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ του DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη όσον αφορά το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρδιακό θάνατο.

### Πίνακας 2

Μείζονα αγγειακά συμβάματα ανά ομάδα θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη SHARP<sup>a</sup>

<u>Έκβαση</u>	DELIPID 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg (N=4650)	<u>Εικονικό φάρμακο</u> (N=4620)	<u>Αναλογία κινδύνου</u> (95% CI)	<u>Τιμή P</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 επεισόδιο εγκεφαλικό	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66- 0,99)	0,038
Μη αιμορραγικό αγγειακό επεισόδιο εγκεφαλικό	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60- 0,94)	0,011
Αιμορραγικό αγγειακό επεισόδιο εγκεφαλικό	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) <sup>β</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74- 0,94)	0,002

α Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν DELIPID σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο είτε κατά την έναρξη είτε κατά το χρόνο 1.

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

Η απόλυτη μείωση της LDL χοληστερόλης που επιτεύχθηκε με το DELIPID 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' ό,τι σε άλλους ασθενείς και οι αντίστοιχες μειώσεις κινδύνου σε αυτές τις δύο ομάδες εξασθένησαν.

#### **Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία (HoFH)**

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων εισήχθησαν 50 ασθενείς με κλινική ή/και γονοτυπική διάγνωση της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, οι οποίοι λάμβαναν ατορβαστατίνη ή σιμβαστατίνη (40 mg) με ή χωρίς ταυτόχρονη LDL αφαίρεση. Το DELIPID συγχρηγούμενο 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.

#### **Στένωση αορτής**

Η μελέτη σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης για τη θεραπεία της στένωσης της αορτής (SEAS), ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, μέσης διάρκειας 4,4 χρόνια, η οποία διεξήχθη με τη συμμετοχή 1.873 ασθενών με ασυμπτωματική στένωση αορτής (AS), 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 δεν 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 συγχωρήγηση εξετιμίμπης 10 mg και σιμβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MCE), που αποτελούνται από καρδιαγγειακό θάνατο, χειρουργική επέμβαση για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) ως αποτέλεσμα επιδείνωσης της στένωσης της αορτής, 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 συμβαμάτων των πρωταρχικών τελικών σημείων.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για MCE. Η κύρια έκβαση εμφανίστηκε σε 333 ασθενείς (35,3%) στην ομάδα εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 355 ασθενείς (38,2%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου στην ομάδα εξετιμίμπη/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 εξετιμίμπη/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 εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ( $n=148$ ) απ' 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 με μόσχευμα.

Καρκίνος εμφανίστηκε περισσότερο συχνά στην ομάδα εξετιμίμπη/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 οποιοδήποτε περιστατικό καρκίνου (438 στην ομάδα με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 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

*Απορρόφηση:* Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται εκτενώς σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται 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, τα οποία είναι κατάλληλα για ενέσιμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής (γεύματα πλούσια σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά) δεν έχουν επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμπης, όταν χορηγήθηκε σε μορφή δισκίων DELIPID των 10 mg. Το DELIPID μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

*Κατανομή:* Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης δεσμεύονται κατά 99,7% και 88 έως 92% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους, αντιστοίχως.

*Βιομετασχηματισμός:* Η εξετιμίμη μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύνδεσης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I) σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης 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 εξετιμίμη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης απεκκρίνονται αργά από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμης είναι περίπου 22 ώρες.

*Αποβολή:* Μετά τη χορήγηση από το στόμα  $^{14}\text{C}$  εξετιμίμης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμη ανήρχετο περίπου σε 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου 78% και 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντίστοιχα κατά την διάρκεια συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

*Ειδικοί πληθυσμοί:*

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς*

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμης είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών ηλικίας  $\geq 6$  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 ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH).

#### *Ηλικιωμένοι*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμης 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 DELIPID. Επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από εφάπαξ δόση εξετιμίμης 10 mg, η μέση τιμή της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ολική εξετιμίμη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child Pugh 5 ή 6) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μια πολλαπλών δόσεων μελέτη διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child Pugh 7 έως 9), η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές κατά την ημέρα 1 και ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των αγνώστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (βαθμολογία Child Pugh  $> 9$ ) ηπατική δυσλειτουργία, το DELIPID δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ( $n=8$ , μέση κάθαρση κρεατινίνης  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμη αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές σε σύγκριση με υγιή άτομα ( $n=9$ ). Αυτό το αποτέλεσμα δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

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

#### **Φύλο**

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμπης ήταν ελαφρά μεγαλύτερες (περίπου 20%) στις γυναίκες απ' 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 DELIPID. Επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες σε ζώα για χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποιο όργανο-στόχο για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες εξετιμίμπη ( $\geq 0,03$  mg/kg/ημερησίως), η συγκέντρωση χοληστερόλης στην χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο σε μία μελέτη ενός έτους σε σκύλους, που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημερησίως, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης ή άλλες επιδράσεις του ήπατος και των χοληφόρων. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση του DELIPID.

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

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

Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών επιμύων, ούτε βρέθηκε ότι είναι τερατογόνος σε επίμυες ή κόνικλους, ούτε ότι είχε επίδραση στην προγεννητική ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό σε επίμυες ή σε κόνικλους σε κατάσταση κύησης που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1000 mg/kg/ημερησίως. Η συγχρόνηση της εξετιμίμπης και των στατινών δεν ήταν τερατογόνος σε επίμυες. Σε κόνικλους σε κατάσταση κύησης παρατηρήθηκε μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συγκόλληση θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων). Η συγχρόνηση της εξετιμίμπης σε συνδυασμό με λοβαστατίνη οδήγησε σε θανατηφόρα αποτελέσματα σε έμβρυα.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Ποβιδόνη K30 (E1201)

Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**  
30 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**  
Το DELIPID 10 mg δισκία συσκευάζεται σε blister από oPA-Al-PVC/Al των 14, 28, 30, 56, 98 ή 100 δισκίων.

Μπορεί να μη 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**

DEMO ABEE  
Βιομηχανία Φαρμάκων  
21ο χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8161802  
Φαξ: +30 210 8161587

**8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
51670/29-6-2016

**9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
29/06/2016

**10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
Ιανουάριος 2018