

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezetimibe/ VELKA δισκία 10 mg

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εζετιμίμη.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 66.2 mg μονοϋδρική λακτόζη.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά δισκία σε σχήμα καψακίου, επίπεδα δισκία.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία

Το Ezetimibe/ VELKA συγχρησιμοποιείται με έναν αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνη) ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται κατάλληλα λαμβάνοντας μόνο στατίνη.

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

***Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Επεισοδίων***

Το Ezetimibe/ VELKA ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων (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 συγχρησιμοποιούμενης με στατίνη.

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Το Ezetimibe/ VELKA συγχρησιμοποιείται με στατίνη, ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (πχ. αφαίρεση της LDL).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

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

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

Όταν το Ezetimibe/ VELKA προστίθεται στην 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 την 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 Ezetimibe/ VELKA 10 mg μπορεί να χορηγηθεί μαζί με μία στατίνη με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος.

### *Συγχορήγηση με σκευάσματα που δεσμεύουν τα χολικά οξέα*

Η χορήγηση της εξετιμίμπης θα πρέπει να γίνεται είτε  $\geq 2$  ώρες πριν ή  $\geq 4$  ώρες μετά την χορήγηση του σκευάσματος που δεσμεύει τα χολικά οξέα.

### *Ηλικιωμένοι*

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  $\geq 6$  ετών: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης 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 η εξετιμίμπη χορηγείται με μία στατίνη, πρέπει να συμβουλευέστε τις οδηγίες δοσολογίας της στατίνης σε παιδιά.

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

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child Pugh 5 έως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με εξετιμίμπη 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).

### *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 η εξετιμίμπη συγχορηγείται με στατίνη, θα πρέπει να συμβουλευέστε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Η θεραπεία με εξετιμίμπη συγχορηγούμενη με μία στατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Η εξετιμίμπη συγχορηγούμενη 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 η εξετιμίμπη συγχορηγείται με στατίνη, παρακαλείσθε να συμβουλευέστε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Ηπατικά Ένζυμα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη με μία στατίνη παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις τρανσαμινασών ( $\geq 3X$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]). Όταν η εξετιμίμπη 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).

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 ( $\geq 3X$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]) ήταν 2,5 % για την εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 2,3 % για τη σιμβαστατίνη. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη 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 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 της εξετιμίμπης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν ραβδομυόλυση λάμβαναν μία στατίνη ταυτόχρονα με εξετιμίμπη. Ωστόσο, ραβδομυόλυση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με την προσθήκη του της εξετιμίμπης 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)  $\geq 10 X$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), η εξετιμίμπη, 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 εξετιμίμπη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για μυοπάθεια 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 δοκιμή στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμπη 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 την εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% για το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η εξετιμίμπη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι δεν είναι γνωστή η επίδραση της αυξημένης έκθεσης σε εξετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εξετιμίμπης σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 10 ετών με ετερόζυγο οικογενή ή μη-οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αξιολογηθεί σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή 12 εβδομάδων. Οι επιδράσεις της εξετιμίμπης για περιόδους θεραπείας  $> 12$  εβδομάδων δεν έχουν μελετηθεί σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

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

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εξετιμίμπης όταν συγχωρηγείται 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 II ή άνω) και σε κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα έτος μετά την εμμηναρχή.

Σ' αυτή την περιορισμένη ελεγχόμενη μελέτη, δεν υπήρξε γενικά ανιχνεύσιμη επίδραση στην ανάπτυξη ή στην σεξουαλική ωρίμανση σε έφηβα αγόρια ή κορίτσια ή οποιαδήποτε επίδραση στην διάρκεια του κύκλου της εμμηνου ρύσεως στα κορίτσια. Ωστόσο, οι επιδράσεις της εξετιμίμπης, για μία περίοδο θεραπείας  $> 33$  εβδομάδων, στην ανάπτυξη και στην σεξουαλική ωρίμανση, δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν συγχωρηγείται με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν συγχωρηγείται με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $< 10$  ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

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

#### Φιβράτες

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν συγχωρηγείται με φιβράτες.

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

#### Κυκλοσπορίνη

Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με εξετιμίμπη στη ρύθμιση της κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αντιπηκτικά

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

#### Έκδοχο

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

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

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

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η εξετιμίμπη δεν έχει επίδραση στην φαρμακοκινητική της δαψόνης δεξτρομεθορφάνης, διγοξίνης, των από του στόματος αντισυλληπτικών (της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης), της γλιπιζιδης, της τολβουταμίδης ή της μδαζολάμης, κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης. Η σιμετιδίνη όταν συγχωρηγείται με εξετιμίμπη, δεν έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμπης.

#### Αντιόξινα

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

#### Χολεστυραμίνη

Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε τη μέση AUC της συνολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη + γλυκουρονιδίου της εξετιμίμπης) περίπου 55%. Η σταδιακή μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) λόγω της προσθήκης της εξετιμίμπης στην χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτήν την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Φιβράτες

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και εξετιμίμπη, 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 εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπης (περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές αντίστοιχα).

Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί.

Οι φιβράτες μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στην χοληδόχο κύστη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση χολολιθίασης. Σε μελέτες με πειραματόζωα, η εξετιμίμπη μερικές φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χοληδόχο κύστη αλλά όχι σε όλα τα είδη ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Κίνδυνος για λιθογένεση με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμπης δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

#### Στατίνες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπης 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος από 2,3 έως 7,9 φορές) της μέσης τιμής AUC για την συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με ένα υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε μόνο εξετιμίμπη, από μία άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες θεραπείες, παρουσίασε μεγαλύτερη έκθεση κατά 12-φορές στη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση ταυτόχρονα με τους μάρτυρες που έλαβαν μόνο εξετιμίμπη. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο-περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, η ημερήσια χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης 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 εξετιμίμπης και της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με εξετιμίμπη στη ρύθμιση της κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν εξετιμίμπη και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αντιπηκτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση της εξετιμίμπης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν έχει σημαντική επίδραση στην 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 της εξετιμίμπης προστέθηκε βαρφαρίνη ή φλουινδιόνη. Εάν η εξετιμίμπη προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

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

Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με μία στατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.3 ). Συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της συγκεκριμένης στατίνης.

### Κύηση

Η εξετιμίμπη δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τη χρήση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε μελέτες σε ζώα για τη χρήση της εξετιμίμπης σαν μονοθεραπεία δεν εμφανίστηκαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της ανάπτυξης του εμβρύου, του τοκετού και της ανάπτυξης μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

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

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου)

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδες, χορηγήθηκε μόνο 10 mg εξετιμίμπης ημερησίως σε 2396 ασθενείς, με μία στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή με φαινοφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης και του εικονικού φαρμάκου (placebo). Παρομοίως και το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ της εξετιμίμπης και του placebo.

Η εξετιμίμπη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή συγχορηγούμενη με μία στατίνη:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη (N=2396) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με το εικονικό φάρμακο (N=1159) ή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη συγχορηγούμενη με μία στατίνη (N=11308) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με μία στατίνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία (N=9361). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου προήλθαν από αναφορές που περιείχαν εξετιμίμπη χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία ή μαζί με μία στατίνη.



Οι συχνότητες ορίζονται 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 εξετιμίμπη</b>		
<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες αντιδράσεις</b>	<b>Συχνότητα</b>
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη ALT και/ή AST; αυξημένη CPK του αίματος, αυξημένη γάμα-γλουταμυλτρανσφεράση, μη φυσιολογικές τιμές της ηπατικής λειτουργίας.	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	βήχας	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός,	Συχνή
	δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ναυτία	Όχι συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία	Όχι συχνή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη	Όχι συχνή
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη, υπέρταση	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση	Συχνή
	θωρακικό άλγος, άλγος	Όχι συχνή
<b>Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με την εξετιμίμπη συγχορηγούμενη με μία στατίνη</b>		
<b>Κατηγορία οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες αντιδράσεις</b>	<b>Συχνότητα</b>
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη ALT και/ή AST	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	Συχνή
	παραίσθησία	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ξηροστομία, γαστρίτιδα	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	Όχι συχνή

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία	Συχνή
	οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνή
<b>Εμπειρία μετά την κυκλοφορία (με ή χωρίς μία στατίνη)</b>		
<b>Κατηγορία οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες αντιδράσεις</b>	<b>Συχνότητα</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	θρομβοπενία	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, παραισθησία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	Μη γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	παγκρεατίτιδα, δυσκοιλιότητα	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία, μυοπάθεια/ραβδομύλυση (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση	Μη γνωστή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, της κνίδωσης, της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	κατάθλιψη	Μη γνωστή

### Συγχορήγηση εξετιμίμπης με φαινοφιβράτη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: κοιλιακό άλγος (συχνή)

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, κλινική μελέτη σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία, 625 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για χρονικό διάστημα έως 12 εβδομάδες και 576 έως 1 έτος. Σ' αυτή τη μελέτη, 172 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη και φαινοφιβράτη ολοκλήρωσαν θεραπεία 12 εβδομάδων και 230 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη και φαινοφιβράτη (συμπεριλαμβανομένων 109 που έλαβαν μόνο εξετιμίμπη κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες) ολοκλήρωσαν θεραπεία ενός έτους. Η μελέτη αυτή, δεν σχεδιάστηκε για να συγκρίνει ομάδες θεραπείας για ασυνήθη συμβάματα. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για κλινικά σημαντικές αυξήσεις ( $>3 \times \text{ULN}$ , 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 εξετιμίμπη συγχορηγούμενη με φαινοφιβράτη αντίστοιχως, αναπροσαρμοσμένο 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 εξετιμίμπη συγχορηγούμενη με φαινοφιβράτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.5).

### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

Σε μια μελέτη που περιελάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγο οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=138), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT και/ή AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , διαδοχικά) στο 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών στην ομάδα εξετιμίμπης σε σύγκριση με 0% στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξαν αυξήσεις της CPK ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά μυοπάθειας.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη που περιελάμβανε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT και/ή AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε σύγκριση με 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία. Αντίστοιχως τα ποσοστά ήταν 2% (2 ασθενείς) και 0% όσον αφορά την αύξηση της CPK ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας.

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

### 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 ( $\geq 3 \times$  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

Στην μελέτη της Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (βλ. παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν πάνω από 9.000 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν σταθερή δόση συνδυασμού εξετιμίμπης 10 mg με σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως (n=4.650) ή εικονικό φάρμακο (n=4.620), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα κατά την διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 4,9 χρόνων. Σ' αυτή τη δοκιμή καταγράφηκαν μόνον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή θεραπείας λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι ρυθμοί διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμοι (10,4% στους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομύλωσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ( $> 3 \times$  ULN) εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (Βλ. παράγραφο 4.4.) Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην συχνότητα εμφάνισης των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (9,4% για την εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), ηπατίτιδα, χολοκυστεκτομή ή επιπλοκές χολολίθων ή παγκρεατίτιδα.

### Εργαστηριακές τιμές:

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας, η συχνότητα σημαντικών κλινικά αυξήσεων στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και/ή AST  $\geq 3 \times$  ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης (0,5%) και του placebo (0,3%). Σε δοκιμές συγχρηγήσης, η συχνότητα ήταν 1,3% για ασθενείς στους οποίους συγχρηγήθηκε εξετιμίμπη με μία στατίνη και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μία στατίνη μόνο. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δε σχετίζονταν με χολόσταση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με την συνεχιζόμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές, τιμές CPK > 10 X ULN αναφέρθηκαν για 4 από τους 1674 ασθενείς (0,2%) στους οποίους χορηγήθηκε εξετιμίμη μόνο, έναντι 1 από τους 786 ασθενείς (0,1%) στους οποίους χορηγήθηκε placebo, και για 1 από 917 ασθενείς (0,1%) στους οποίους συγχορηγήθηκε εξετιμίμη και μία στατίνη έναντι 4 από 929 ασθενείς (0,4%) στους οποίους χορηγήθηκε μόνο μία στατίνη. Δεν παρουσιάστηκε επιπλέον μυοπάθεια ή ραβδομύωση που να σχετίζεται με εξετιμίμη σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (placebo ή μία στατίνη μόνο) (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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα

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 εξετιμίμης 50mg/ημερησίως, σε 15 υγιή άτομα έως 14 ημέρες ή 40 mg/ημερησίως σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία έως και 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Στα ζώα δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ δόσεις χορηγούμενες από το στόμα των 5.000mg/kg εξετιμίμη σε αρουραίους και σε ποντίκια και 3.000mg/kg σε σκύλους.

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με εξετιμίμη. 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: C10A X09

#### Μηχανισμός δράσης

Η εξετιμίμη ανήκει σε μία νέα κατηγορία σκευασμάτων που ελαττώνουν τα λιπίδια, που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Η εξετιμίμη 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 εξετιμίμης είναι ο μεταφορέας στερολών, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) που 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 μία κλινική μελέτη 2- εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εξετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54% σε σύγκριση με το placebo.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έχει διεξαχθεί μία σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιορισθεί 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, λιπαρών οξέων, χολικών οξέων, προγεστερόνης, αιθινυλοιστραδιόλης ή των λιποδιαλυτών βιταμινών A 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.

Η χορήγηση της εξετιμίμπης 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, η εξετιμίμπη είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχορηγούμενη με στατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική – C), την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B), τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

#### *Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία*

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo 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 ως 160mg/dl]), ανάλογα με τα αρχικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με το πρόγραμμα National Cholesterol Education Program (NCEP) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 10mg εξετιμίμπη είτε placebo 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 εξετιμίμπη, 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 εξετιμίμπη έναντι του placebo, αντιστοίχως). Επιπρόσθετα, η εξετιμίμπη προστιθέμενη 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 placebo. Η εξετιμίμπη ή το placebo 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 placebo, 12-εβδομάδων μελέτες σε 1719 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, η εξετιμίμπη 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 placebo. Επιπρόσθετα, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E, καμία επίδραση στο 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 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 ερευνήσει την επίδραση της θεραπείας συνδυασμού εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (IMT) σε σύγκριση με την 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 καρωτίδας, δεν διέφερε σημαντικά (p=0,29) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας όπως μετρήθηκε μέσω του υπερηχογραφήματος B-mode. Με την εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ή σιμβαστατίνη 80 mg μόνον, 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 IMT της καρωτίδας 0,68 mm και 0,69 mm αντιστοίχως).

Η εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg μείωσε σημαντικά περισσότερο τις LDL-C, ολική-C, Apo B, και TG, από ότι 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 εξετιμίμπη 10 mg είτε σε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες.

Κατά την εβδομάδα 12, η εξετιμίμπη μείωσε σημαντικά τις ολική-C (-21% έναντι 0%), LDL-C (-28% έναντι -1%), Apo B (-22% έναντι -1%), και 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 είτε σε εξετιμίμπη 10 mg συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ή σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ως μονοθεραπεία για 6 εβδομάδες, με συγχρηγήση εξετιμίμπης και 40 mg σιμβαστατίνη ή 40 mg σιμβαστατίνη μόνον για τις επόμενες 27 εβδομάδες, και σε ανοιχτή μελέτη με συγχρηγούμενη της εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) για τις 20 επόμενες εβδομάδες.

Κατά την εβδομάδα 6, η εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη (όλες οι δοσολογίες) μείωσε σημαντικά τις ολική-C (38% έναντι 26%), LDL-C (49% έναντι 34%), Apo B (39% έναντι 27%), και 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 εξετιμίμπη και 40 mg σιμβαστατίνη (62%) επέτυχαν τον ιδανικό στόχο σύμφωνα με το πρόγραμμα National Cholesterol Education Program (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 αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης συγχωρηγούμενης με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης συγχωρηγούμενης με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 10 ετών.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εξετιμίμπη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών, για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την 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 [OEM], είτε ασταθής στηθάγχη [ΑΣ]). Οι ασθενείς είχαν LDL-C ≤ 125 mg/dl (≤ 3,2 mmol/l) κατά την εκδήλωση του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) εάν δεν λάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία ή 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.

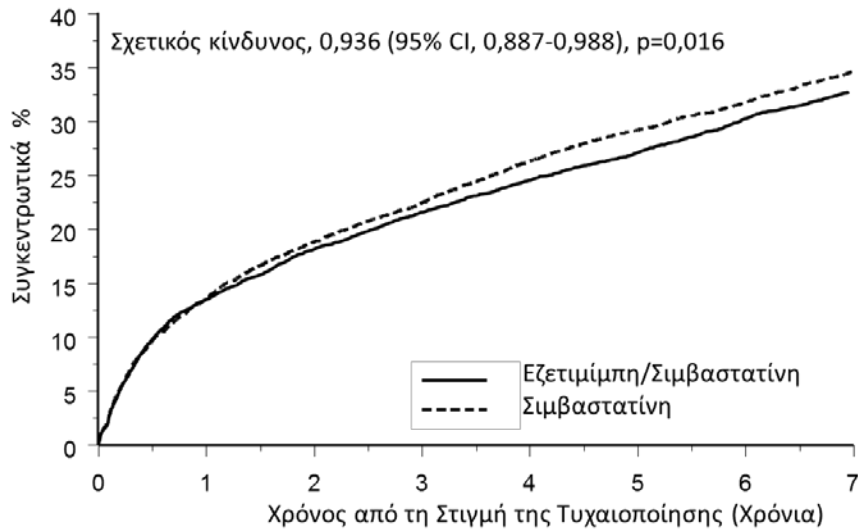
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η σύνθεση θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ, που ορίζονται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που χρειάστηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο ή οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη απόφαση 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 συγχωρήγησης 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 συγχωρήγηση 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 ένταξη στη μελέτη, προηγούμενης θεραπείας με στατίνη, προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου και υπέρτασης, ήταν γενικά σε συμφωνία με τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης.

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



Ατομα 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</b>						
<b>Αποτελεσματικότητα (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	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,327)	0,618

νοσοκομείο						1,326)	
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 των Μειζόνων Αγγειακών Συμβαμάτων στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN)*

Η μελέτη Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (SHARP) ήταν μία 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 εξετιμίμπης 10 mg με σιμβαστατίνη 20 mg και 4.620 ασθενείς εικονικό φάρμακο με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 4,9 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν έναν μέσο όρο ηλικίας 62 έτη και το 63% ήταν άνδρες, το 72% Καυκάσιοι, το 23% διαβητικοί και για όσους δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής 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 έναν χρόνο, η LDL-C μειώθηκε στο 26% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με μονοθεραπεία σιμβαστατίνης 20 mg και 38% με εξετιμίμπη 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 κύρια σύγκριση ήταν μια ανάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία των «μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων» (ΜΑΣ, 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 της εξετιμίμπης 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 εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη (n=4.650) ή σε εικονικό φάρμακο (n=4.620) όπως επίσης και τα στοιχεία αυτής της σύνθεσης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι η εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπης 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 μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

Τα επιμέρους στοιχεία των Μειζόνων Αγγειακών Συμβαμάτων (ΜΑΣ) σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης με μη-σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ της εξετιμίμπης 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 στη SHARP<sup>a</sup>

<u>Έκβαση</u>	<u>10 mg εξετιμίμης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg (N=4.650)</u>	<u>Εικονικό φάρμακο (N=4.620)</u>	<u>Αναλογία Κινδύνου (95% CI)</u>	<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 Εγκεφαλικό Επεισόδιο	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Μη-αιμορραγικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Αιμορραγικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Οποιαδήποτε Επαναγγείωση	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Μείζονα Αθηροσκληρωτικά Συμβάματα (MAE) <sup>β</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup> Ανάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εξετιμίμης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο είτε κατά την έναρξη είτε κατά τον χρόνο 1.

<sup>β</sup> MAE; ορίζεται ως σύνθεση μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίου θανάτου, μη-αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή οποιασδήποτε επαναγγείωσης

Η απόλυτη μείωση της LDL χοληστερόλης που επιτεύχθηκε με εξετιμίμη 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 από ότι σε άλλους ασθενείς και οι αντίστοιχες μειώσεις κινδύνου σε αυτές τις δύο ομάδες εξασθένησαν.

### *Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)*

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων εισήχθησαν 50 ασθενείς με κλινική και/ή γονοτυπική διάγνωση της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, οι οποίοι λάμβαναν ατορβαστατίνη ή σιμβαστατίνη (40 mg) με ή χωρίς ταυτόχρονη LDL-αφαίρεση. Η εξετιμίμπη συγχωρηγούμενη 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 μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με μέση διάρκεια 4,4 χρόνια η οποία διεξήχθη σε 1873 ασθενείς 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 MCE. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα παρουσιάστηκε 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 ( $n=148$ ) από ότι 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 εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης (105 έναντι 70,  $p=0,01$ ). Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι βέβαιη καθώς στην μεγαλύτερη δοκιμή SHARP, ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιοδήποτε περιστατικό καρκίνου (438 στην ομάδα εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης έναντι 439 στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο) δεν διέφερε. Επιπρόσθετα, στην κλινική δοκιμή IMPROVE-IT ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιαδήποτε νέα κακοήθεια (853 στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης έναντι 863 στην ομάδα της σιμβαστατίνης) δεν διέφερε σημαντικά και επομένως το αποτέλεσμα της δοκιμής SEAS δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί από την SHARP ή την IMPROVE-IT.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζευγνύεται εκτενώς σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (εξετιμίμπη- glucuronide). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C max) επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 ώρες για την εξετιμίμπη – glucuronide 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 στην βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης εξετιμίμπης, όταν χορηγήθηκε ως εξετιμίμπη 10 mg δισκία. Η εξετιμίμπη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης δεσμεύεται στον άνθρωπο κατά 99,7% και 88 έως 92% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αντιστοίχως.

### Βιομετασχηματισμός

Η εξετιμίμπη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύνδεσης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση.

Παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (μία αντίδραση φάσης I), σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν. Η εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης 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 εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης απεκκρίνονται αργά από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμπης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμπης είναι περίπου 22 ώρες.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση από το στόμα C-<sup>14</sup> εξετιμίμπης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμπη, 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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμπης 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) ή σιτοστερολαιμία.

#### *Μεγαλύτερης ηλικίας άνθρωποι*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμπης ήταν 2-φορές υψηλότερες στους ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) από ότι στους νέους (18 έως 45 ετών). Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και νέων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη. Επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από μία εφάπαξ δόση εξετιμίμπης 10 mg, η μέση τιμή της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (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 δυσλειτουργία (Child Pugh score 7 έως 9), η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (βαθμολόγηση Child Pugh score  $> 9$ ) ηπατική δυσλειτουργία, η εξετιμίμπη δε συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ( $n=8$ , μέση κάθαρση κρεατινίνης  $CrCl \leq 30\text{ml/min/1,73 m}^2$ ) η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπη.

#### *Φύλο*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμπης ήταν ελαφρά μεγαλύτερες (περίπου 20%) στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία με εξετιμίμπη. Γι' αυτό 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 ( $\geq 0,03\text{ mg/kg/ημερησίως}$ ): 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  $300\text{ mg/kg/ημερησίως}$ , 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 αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση της εξετιμίμπης.

Σε μελέτες συγχορήγησης 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 από ότι είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μόνον με στατίνες. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της θεραπείας συγχορήγησης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίστηκαν στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε αρουραίους μόνον 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 2000 φορές της τιμής AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).



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

Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, ούτε βρέθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια, ούτε ότι είχε επίδραση στην εμβρυϊκή ή μετεμβρυϊκή ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους και σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1000 mg/kg/ημερησίως. Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης 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 εξετιμίμπης σε συνδυασμό με λοβαστατίνη οδήγησε σε θανατηφόρα αποτελέσματα σε έμβρυα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Lactose monohydrate, Polyvinylpyrrolidone, Sodium lauryl sulphate, Croscarmellose sodium, Purified water, Microcrystalline cellulose PH102, Magnesium Stearate

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

- Κυψέλες PVC/PVDC σε συσκευασίες των 30 ή 100 δισκίων.
- Κυψέλες PVC/ PCTFE σε συσκευασίες των 30 ή 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΒΕΛΚΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.,  
Κορίνθου 12, 154 51, Ν. Ψυχικό, Αθήνα.  
Τηλ: 210 6776550-1

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

09/2016