

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezetiben 10 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εξετιμίμπης.

Κάθε δισκίο περιέχει 54 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Το Ezetiben περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα δισκία σχήματος καψακίου, με διαστάσεις 8 mm x 4,5 mm και χαραγμένη την ένδειξη «1>1» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία

Το Ezetiben συγχωρηγούμενο με έναν αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνη) ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για χρήση σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία οι οποίοι δεν ελέγχονται κατάλληλα με στατίνη ως μονοθεραπεία.

Η μονοθεραπεία με Ezetiben ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για χρήση σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία στους οποίους η αγωγή με στατίνη θεωρείται ακατάλληλη ή δεν είναι ανεκτή.

Πρόληψη Καρδιαγγειακών Επεισοδίων

Το Ezetiben ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων (βλ. παράγραφο 5.1) σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο (ΣΚΝ) και με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) ως προσθήκη σε υφιστάμενη θεραπεία με στατίνη ή ως έναρξη θεραπείας συγχωρηγούμενης με στατίνη.

Ομόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Το Ezetiben συγχωρηγούμενο με στατίνη, ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για χρήση σε ασθενείς με HoFH. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (π.χ. αφαίρεση της LDL).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη υπολιπιδαιμική διαίτα και πρέπει να την συνεχίζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ezetiben

Η οδός χορήγησης είναι από στόματος. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Ezetiben10 mg ημερησίως. Το Ezetiben μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

Όταν το Ezetiben προστίθεται σε αγωγή με στατίνη, πρέπει να συνεχίζεται είτε η ενδεικνυόμενη συνήθης αρχική δόση της συγκεκριμένης στατίνης ή η ήδη προσδιορισθείσα υψηλότερη δόση της στατίνης. Σε αυτό το πλαίσιο, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες δοσολογίας γι' αυτή τη συγκεκριμένη στατίνη.

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

Για επιπρόσθετη μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο και με ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), το Ezetiben10 mg μπορεί να χορηγηθεί μαζί με μία στατίνη με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος.

Συγχορήγηση με παράγοντες που δεσμεύουν τα χολικά οξέα

Η χορήγηση του Ezetiben πρέπει να πραγματοποιείται είτε ≥ 2 ώρες πριν ή ≥ 4 ώρες μετά τη χορήγηση του παράγοντα που δεσμεύει τα χολικά οξέα.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να διεξάγεται υπό την επίβλεψη ειδικευμένου γιατρού.

Παιδιά και έφηβοι ≥ 6 ετών: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα 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 Ezetiben χορηγείται με μία στατίνη, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες δοσολογίας της στατίνης σε παιδιά.

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child Pugh 5 έως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με Ezetiben σε ασθενείς με μετρίου βαθμού (βαθμολογία κατά Child Pugh 7 έως 9) ή σοβαρή (βαθμολογία κατά Child Pugh > 9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία

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

4.3 Αντενδείξεις

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

Όταν το Ezetiben συγχορηγείται με μία στατίνη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Η θεραπεία με Ezetiben συγχωρηγούμενη με μία στατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Το Ezetiben συγχωρηγούμενο με μία στατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητα επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το Ezetiben συγχωρηγείται με μία στατίνη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ηπατικά Ένζυμα

Σε δοκιμές ελεγχόμενης συγχωρήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν Ezetiben με μία στατίνη, έχουν παρατηρηθεί διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ($\geq 3 \times$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]). Όταν το Ezetiben συγχωρηγείται με μία στατίνη, πρέπει να διεξάγονται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας και σύμφωνα με τις συστάσεις για τις στατίνες (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18.144 ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο (ΣΚΝ) και με ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg ημερησίως ($n=9.067$) ή σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως ($n=9.077$). Κατά τη διάρκεια διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 6 ετών, η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ($\geq 3 \times$ ULN) ήταν 2,5 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 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 λαμβάνουν Ezetiben 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 ($>3 \times$ ULN) ήταν 0,7% για το Ezetiben 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 ραβδομύολυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφάνισαν ραβδομύολυση λάμβαναν θεραπεία με μία στατίνη ταυτόχρονα με εξετιμίμπη. Ωστόσο, ραβδομύολυση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με προσθήκη εξετιμίμπης σε άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ραβδομύολυση. Εάν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια βάσει των μυϊκών συμπτωμάτων ή επιβεβαιώνεται μυοπάθεια από επίπεδο κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) > 10 φορές το ULN, το Ezetimibe/Adamed, οποιαδήποτε στατίνη, και οποιοσδήποτε άλλος από αυτούς τους παράγοντες που λαμβάνει ο ασθενής ταυτόχρονα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Όλοι οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Ezetiben 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 καρδιακή νόσο (ΣΚΝ) και με ιστορικό επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg ημερησίως ($n=9.067$) ή σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως ($n=9.077$). Κατά τη διάρκεια διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 6 ετών, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν 0,2 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό CK ≥ 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της CK ≥ 5 και < 10 φορές το ULN. Η συχνότητα εμφάνισης ραβδομύολυσης ήταν 0,1 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομύολυση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμές της κινάσης της κρεατίνης στον ορό CK

≥10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με ένδειξη νεφρικής βλάβης, με τιμές CK ≥5 φορές το ULN και <10 φορές το ULN σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με ένδειξη νεφρικής βλάβης ή με τιμές CK ≥10.000 IU/l χωρίς ένδειξη νεφρικής βλάβης. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη 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 μυοπάθειας/ραβδομύωσης ήταν 0,2% για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1% για το εικονικό φάρμακο (Βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Ezetiben δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εξετιμίμπης σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 10 ετών με ετερόζυγη οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν 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 η ασφάλεια της εξετιμίμπης όταν συγχρηγείται με σιμβαστατίνη σε ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν 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 στη σεξουαλική ωρίμανση σε έφηβα αγόρια ή κορίτσια, ή οποιαδήποτε επίδραση στη διάρκεια του κύκλου της εμμηνου ρύσεως στα κορίτσια. Ωστόσο, δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της εξετιμίμπης στην ανάπτυξη και στη σεξουαλική ωρίμανση για περίοδο θεραπείας >33 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

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

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

Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εξετιμίμπη σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών σχετικά με τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή.

Φιβράτες

Δεν έχουν τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης όταν συγχρηγείται με φιβράτες.

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

Κυκλοσπορίνη

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

Αντιπηκτικά

Εάν το Ezetiben προστεθεί σε θεραπεία με βαρφαρίνη, με άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό, ή με φλουινδιόνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχο

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

Το Ezetiben περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε ελεύθερο νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε προκλινικές μελέτες έχει δειχθεί ότι η εξετιμίμη δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εξετιμίμης 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 εξετιμίμη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, των από του στόματος αντισυλληπτικών (της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης), της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης, ή της μιδαζολάμης, κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Η σιμετιδίνη, όταν συγχορηγήθηκε με εξετιμίμη, δεν είχε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμης.

Αντιόξινα

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

Χολεστυραμίνη

Ταυτόχρονη χορήγηση με χολεστυραμίνη μείωσε το μέσο εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της συνολικής εξετιμίμης (εξετιμίμη + γλυκουρονίδιο εξετιμίμης) περίπου κατά 55%. Η σταδιακή μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) λόγω της προσθήκης του Ezetibenστη χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτή την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Φιβράτες

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και Ezetimibe/Adamed, οι γιατροί 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 Ezetibenκαι φαινοφιβράτη, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστης και αυτή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζιλής αύξησε σε μέτριο βαθμό τις συγκεντρώσεις της συνολικής εξετιμίμης (περίπου κατά 1,5 και 1,7 φορές αντίστοιχα).

Η συγχορήγηση εξετιμίμης με άλλες φιβράτες δεν έχει μελετηθεί.

Οι φιβράτες μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή, με αποτέλεσμα την εμφάνιση χολολιθίασης. Σε μελέτες σε ζώα, η εξετιμίμη μερικές φορές αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή της χοληδόχου κύστης αλλά όχι σε όλα τα είδη ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος

λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση του Ezetiben δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στατίνες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη συγχωρηγήθηκε 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, 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 τη συνολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με ένα υγιή πληθυσμό ελέγχου, που έλαβε εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία, από μία άλλη μελέτη (n=17). Σε μία διαφορετική μελέτη, ασθενής με μεταμόσχευση νεφρού με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλές άλλες θεραπείες, παρουσίασε έκθεση στη συνολική εξετιμίμπη κατά 12 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους παράλληλους μάρτυρες που λάμβαναν εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων σε δώδεκα υγιή άτομα, ημερήσια χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες με εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης την Ημέρα 7 οδήγησε σε μέση αύξηση 15% στην AUC της κυκλοσπορίνης (εύρος 10% μείωση έως 51% αύξηση) σε σύγκριση με εφάπαξ δόση 100 mg κυκλοσπορίνης χορηγούμενη ως μονοθεραπεία. Δεν έχει διεξαχθεί ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με την επίδραση της συγχωρηγής της εξετιμίμπης στην έκθεση σε κυκλοσπορίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με Ezetiben στη ρύθμιση της κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ezetiben και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στο χρόνο προθρομβίνης σε μία μελέτη δώδεκα υγιών ενηλίκων ανδρών. Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αυξημένη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε σε θεραπεία με βαρφαρίνη ή φλουϊνδιόνη. Εάν το Ezetiben προστεθεί σε θεραπεία με βαρφαρίνη, με άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή με φλουϊνδιόνη, η Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η συγχωρηγής του Ezetiben με μία στατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της συγκεκριμένης στατίνης.

Κύηση

Το Ezetiben δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της εξετιμίμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα για τη χρήση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην εμβρυϊκή/εμβρυονική ανάπτυξη, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Το Ezetiben δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η εξετιμίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με τις επιδράσεις της εξετιμίμπης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Η εξετιμίμπη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα 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, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδες, χορηγήθηκαν 10 mg εξετιμίμπης ημερησίως ως μονοθεραπεία σε 2.396 ασθενείς, ή μαζί με μία στατίνη σε 11.308 ασθενείς ή με φαινοφιβράτη σε 185 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Παρομοίως, το ποσοστό διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ της εξετιμίμπης και του εικονικού φαρμάκου.

Η εξετιμίμπη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή ταυτόχρονα με μία στατίνη:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη (N=2.396) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από ότι με το εικονικό φάρμακο (N=1.159) ή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη ταυτόχρονα με μία στατίνη (N=11.308) και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από ότι με μία στατίνη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία (N=9.361). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου προήλθαν από αναφορές που περιείχαν την εξετιμίμπη χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία ή μαζί με μία στατίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες της εξετιμίμπης (ως μονοθεραπεία ή συγχωρηγούμενης με μία στατίνη) ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της εξετιμίμπης μετά την κυκλοφορία είτε χορηγούμενο μόνης της είτε με μία στατίνη, παρατίθενται στον Πίνακα 1. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες εμφάνισης 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).

| Κατηγορία οργανικό σύστημα | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|---|--|
| Συχνότητα | |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | |
| Μη γνωστές | θρομβοπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | |
| Μη γνωστές | υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, κνίδωση, αναφυλαξία και αγγειοοίδημα |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | |
| Όχι συχνές | μειωμένη όρεξη |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | |
| Μη γνωστές | κατάθλιψη |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | |
| Συχνές | κεφαλαλγία |
| Όχι συχνές | παραισθησία |
| Μη γνωστές | ζάλη |
| Αγγειακές διαταραχές | |

| | |
|---|--|
| Όχι συχνές | έξαψη, υπέρταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | |
| Όχι συχνές | βήχας |
| Μη γνωστές | δύσπνοια |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | |
| Συχνές | κοιλιακό άλγος, διάρροια, μετεωρισμός |
| Όχι συχνές | δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ναυτία, ξηροστομία, γαστρίτιδα |
| Μη γνωστές | παγκρεατίτιδα, δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | |
| Μη γνωστές | ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | |
| Όχι συχνές | κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση |
| Μη γνωστές | πολύμορφο ερύθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | |
| Συχνές | μυαλγία |
| Όχι συχνές | αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία, οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα |
| Μη γνωστές | μυοπάθεια/ραβδομύλυση (βλ. παράγραφο 4.4) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | |
| Συχνές | κόπωση |
| Όχι συχνές | θωρακικό άλγος, άλγος, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα |
| Παρακλινικές εξετάσεις | |
| Συχνές | ALT και/ή AST αυξημένη |
| Όχι συχνές | αυξημένη CPK του αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| | | |
|--|---|------------------|
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | όρεξη μειωμένη | Όχι συχνές |
| Αγγειακές διαταραχές | έξαψη, υπέρταση | Όχι συχνές |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | κόπωση | Συχνές |
| | θωρακικό άλγος, άλγος | Όχι συχνές |
| Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με εξετιμίμπη συγχωρηγούμενη με στατίνη | | |
| Κατηγορία οργανικού συστήματος | Ανεπιθύμητες αντιδράσεις | Συχνότητα |
| Παρακλινικές εξετάσεις | ALT και/ή AST αυξημένη | Συχνές |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | κεφαλαλγία | Συχνές |
| | παραισθησία | 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, άλγος άκρων | Όχι συχνές |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | εξασθένιση, περιφερικό οίδημα | Όχι συχνές |
| Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (με ή χωρίς στατίνη) | | |
| Κατηγορία οργανικού συστήματος | Ανεπιθύμητες αντιδράσεις | Συχνότητα |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | θρομβοπενία | Μη γνωστές |
| 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 | ερύθημα πολύμορφο | Μη γνωστές |
| 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 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 |

Συγχορήγηση εξετιμίμπης με φαινοφιβράτη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: κοιλιακό άλγος (συχνές).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία, 625 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για χρονικό διάστημα έως 12 εβδομάδες και 576 ασθενείς 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 εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες) ολοκλήρωσαν θεραπεία ενός έτους. Η μελέτη αυτή δεν σχεδιάστηκε για να συγκρίνει ομάδες θεραπειών για σπάνια 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 φαινοφιβράτη ως μονοθεραπεία και τη συγχορήγηση εξετιμίμπης με φαινοφιβράτη, αντίστοιχως, σταθμισμένα για 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 φαινοφιβράτη ως μονοθεραπεία και τη συγχορήγηση Ezetiben με φαινοφιβράτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.5).

Παιδιατρικοί Ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 έως 10 ετών) με ετερόζυγη οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=138), παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ALT και/ή στην AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά) στο 1,1% (1 ασθενής) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη συγκριτικά με το 0% στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξαν αυξήσεις της CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη όπου συμμετείχαν έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=248), παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ALT και/ή στην AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά) στο 3% (4 ασθενείς) των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη συγκριτικά με το 2% (2 ασθενείς) στην ομάδα σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία. Αντιστοίχως αυτά τα ποσοστά ήταν 2% (2 ασθενείς) και 0% για αύξηση της CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις μυοπάθειας.

Αυτές οι δοκιμές δεν ήταν κατάλληλες για σύγκριση των σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

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

Στη μελέτη IMPROVE-IT (βλ. παράγραφο 5.1), όπου συμμετείχαν 18.144 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg (n=9.067, από τους οποίους στο 6 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/80 mg) ή με σιμβαστατίνη 40 mg (n=9.077, από τους οποίους στο 27 % έγινε τιτλοποίηση προς τα πάνω σε σιμβαστατίνη 80 mg), τα προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοια κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 6,0 ετών. Τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10,6 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και 10,1 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη. Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν 0,2 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,1 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η μυοπάθεια ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμή CK στον ορό ≥ 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή με δύο διαδοχικές μετρήσεις της CK ≥ 5 και < 10 φορές το ULN. Η συχνότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης ήταν 0,1 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 0,2 % για τη σιμβαστατίνη, όπου η ραβδομύλωση ορίστηκε ως ανεξήγητη μυϊκή αδυναμία ή άλγος με τιμή CK στον ορό ≥ 10 φορές το ULN με ένδειξη νεφρικής βλάβης, με τιμή CK ≥ 5 φορές το ULN και < 10 φορές το ULN σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με ένδειξη νεφρικής βλάβης ή με τιμή CK $\geq 10.000 \text{ IU/l}$ χωρίς ένδειξη νεφρικής βλάβης. Η συχνότητα εμφάνισης διαδοχικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ($\geq 3 \times \text{ULN}$) ήταν 2,5 % για το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 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 κατανεμήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στην ομάδα της σιμβαστατίνης, αντίστοιχα. Η συχνότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω χολοκυστεκτομής ήταν

1,5 % και στις δύο ομάδες θεραπείας. Καρκίνος (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 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 10 mg εξετιμίμπης με 20 mg σιμβαστατίνης ημερησίως (n=4.650) ή εικονικό φάρμακο (n=4.620), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 4,9 ετών. Σ' αυτή τη δοκιμή καταγράφηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή θεραπείας λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας. Τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμα (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 με εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (> 3 X ULN) εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου (9,4% για την εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), της ηπατίτιδας, της χολοκυστεκτομής ή των επιπλοκών χολολίθων ή της παγκρεατίτιδας.

Εργαστηριακές τιμές

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού (ALT και/ή AST \geq 3 X ULN, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ της εξετιμίμπης (0,5%) και του εικονικού φαρμάκου (0,3%). Σε δοκιμές συγχορήγησης, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1,3% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη σε συνδυασμό με στατίνη και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνη ως μονοθεραπεία. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δεν συσχετίστηκαν με χολόσταση, και επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές, η τιμή CPK > 10 X το ULN αναφέρθηκε για 4 από τους 1.674 ασθενείς (0,2%) στους οποίους χορηγήθηκε εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία έναντι 1 από τους 786 ασθενείς (0,1%) στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, και για 1 από τους 917 ασθενείς (0,1%) στους οποίους συγχορηγήθηκε εξετιμίμπη και στατίνη έναντι 4 από τους 929 ασθενείς (0,4%) στους οποίους χορηγήθηκε στατίνη ως μονοθεραπεία. Δεν παρουσιάστηκε επιπλέον μυοπάθεια ή ραβδομύλωση που να σχετίζεται με την εξετιμίμπη σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (εικονικού φαρμάκου ή στατίνης ως μονοθεραπεία) (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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμπης 50 mg/ημέρα σε 15 υγιή άτομα έως 14 ημέρες, ή 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία έως και 56 ημέρες, ήταν γενικά καλά ανεκτή. Στα ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσεων 5.000 mg/kg εξετιμίμπης σε αρουραίους και ποντικούς και 3.000mg/kg σε σκύλους.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Το Ezetiben ανήκει σε μία νέα κατηγορία υπολιπιδαιμικών σκευασμάτων που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Το Ezetiben είναι δραστικό χορηγούμενο από στόματος, και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες ουσιών που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ. στατίνες, παράγοντες που δεσμεύουν τα χολικά οξέα [ρητίνες], παράγωγα νικού οξέος, και φυτικές στανόλες). Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμπης 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 ξεχωριστοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματική μείωση της χοληστερόλης. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η εξετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Διεξήχθη μία σειρά προκλινικών μελετών για να προσδιορισθεί η εκλεκτικότητα της εξετιμίμπης στην αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης. Η εξετιμίμπη ανέστειλε την απορρόφηση της [¹⁴C] χοληστερόλης χωρίς καμία επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, των λιπαρών οξέων, των χολικών οξέων, της προγεστερόνης, της αιθινυλοιστραδιόλης, ή των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και D.

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, έχει τεκμηριωθεί ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα διαφέρουν ανάλογα με το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης (total -C) και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (LDL -C) και αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (HDL-C).

Η χορήγηση του Ezetiben μαζί με στατίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο και 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 (total - C), τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B), και τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (HDL-C) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων, 769 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που ήδη λάμβαναν μονοθεραπεία με στατίνη και δεν είχαν επιτύχει το στόχο στη μείωση της LDL (2,6 έως 4,1 mmol/l [100 ως 160 mg/dl], ανάλογα με τα αρχικά χαρακτηριστικά) σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη [National Cholesterol Education Program (NCEP)] τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν είτε εξετιμίμπη 10 mg ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της υφιστάμενης θεραπείας 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 λαμβάνουν εξετιμίμπη πέτυχαν το στόχο LDL-C στο καταληκτικό σημείο της μελέτης σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο, 72% και 19% αντιστοίχως. Οι αντίστοιχες μειώσεις της LDL-C ήταν σημαντικά διαφορετικές (25% και 4% για την εξετιμίμπη

έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως). Επιπρόσθετα, η εξετιμίμπη όταν προστέθηκε στην υφιστάμενη θεραπεία με στατίνη, μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (total-C), την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την HDL-C, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η εξετιμίμπη ή το εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκαν στη θεραπεία με στατίνες μείωσαν κατά μέσο όρο την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 10% ή κατά 0% από την αρχική τιμή, αντιστοίχως.

Σε δύο, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διάρκειας 12 εβδομάδων σε 1.719 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, η εξετιμίμπη 10 mg μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (total-C (13%), την LDL-C (19%), την Apo B (14%), και τα TG (8%) και αύξησε την HDL-C (3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπρόσθετα, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E στο πλάσμα, 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 ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν 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 διερευνηθεί την επίδραση της θεραπείας συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης στο πάχος της έσω-μέσω καρωτίδας (IMT) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Η επίδραση αυτού του υποκατάστατου δείκτη στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει ακόμα αποδειχθεί.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η αλλαγή στο μέσο IMT και των έξι τμημάτων της καρωτίδας, δεν διέφερε σημαντικά (p=0,29) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας όπως μετρήθηκε με υπέρηχο B-mode. Με εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ή με σιμβαστατίνη 80 mg ως μονοθεραπεία, το πάχος της έσω-μέσω καρωτίδας αυξήθηκε κατά 0,0111 mm και κατά 0,0058 mm, αντιστοίχως, καθ' όλη τη 2ετή διάρκεια της μελέτης (αρχική μέση τιμή καρωτίδας IMT 0,68 mm και 0,69 mm αντιστοίχως).

Η εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg μείωσε σημαντικά περισσότερο τις LDL-C, total-C, Apo B, και TG, από ότι η σιμβαστατίνη 80 mg. Η επί τοις εκατό αύξηση της HDL-C ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για την εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 80 mg ήταν συναφείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειάς της.

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 ετερόζυγη οικογενή ή μη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) με αρχικά επίπεδα LDL-C μεταξύ 3,74 και 9,92 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν είτε εξετιμίμπη 10 mg ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες.

Την Εβδομάδα 12, η εξετιμίμπη μείωσε σημαντικά την total-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 έτη) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) με αρχικά επίπεδα LDL-C μεταξύ 4,1 και 10,4 mmol/l τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν είτε εξετιμίμπη 10 mg συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ή σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ως μονοθεραπεία για 6 εβδομάδες, εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με 40 mg σιμβαστατίνης ή 40 mg σιμβαστατίνης ως μονοθεραπεία για τις επόμενες 27 εβδομάδες, και στη συνέχεια ανοιχτής επισήμανσης συγχρηγούμενη εξετιμίμπη και σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) για 20 εβδομάδες.

Την Εβδομάδα 6, η εξετιμίμπη συγχρηγούμενη με σιμβαστατίνη (σε όλες τις δόσεις) μείωσε σημαντικά την total-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 τη σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία (σε όλες τις δόσεις). Τα αποτελέσματα για τις δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια για τα TG και την HDL-C (-17% έναντι -

12% και +7% έναντι +6%, αντιστοίχως). Την Εβδομάδα 33, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με αυτά της Εβδομάδας 6 και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν εξετιμίμπη και 40 mg σιμβαστατίνης (62%) πέτυχαν τον ιδανικό στόχο σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP) AAP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) για την LDL-C σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν 40 mg σιμβαστατίνης (25%). Την Εβδομάδα 53, στο τέλος της παράτασης της ανοιχτής επισήμανσης, οι επιδράσεις στις παραμέτρους λιπιδίων διατηρήθηκαν. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης συγχωρηγούμενη με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης συγχωρηγούμενη με σιμβαστατίνη δεν έχουν 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 της θνησιμότητας κατά την ενηλικίωση δεν έχει μελετηθεί.

Πρόληψη 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] ή 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 είχαν λάβει υπολιπιδαιμική θεραπεία, ή ≤ 100 mg/dl (≤ 2,6 mmol/l) εάν είχαν λάβει υπολιπιδαιμική θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:1 να λαμβάνουν είτε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg (n=9.067) ή σιμβαστατίνη 40 mg (n=9.077) και με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,0 ετών.

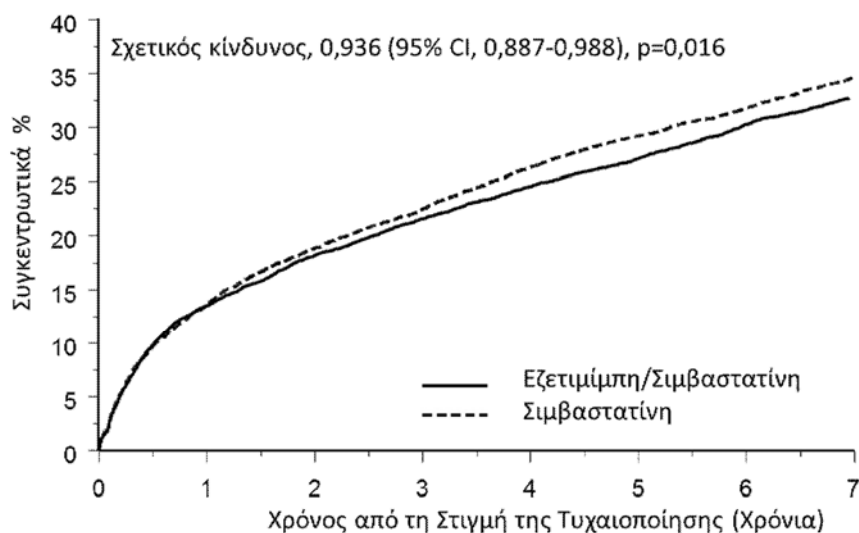
Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 63,6 έτη, το 76 % ήταν άνδρες, το 84 % ήταν Καυκάσιοι και το 27 % ήταν διαβητικοί. Η μέση τιμή της LDL-C κατά τη χρονική στιγμή του συμβάντος ένταξης στη μελέτη ήταν 80 mg/dl (2,1 mmol/l) για εκείνους που λάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία (n=6.390) και 101 mg/dl (2,6 mmol/l) 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 σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία. Τιμές λιπιδίων ελήφθησαν γενικά σε ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ, που ορίζονται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που έληξε εισαγωγής σε νοσοκομείο, ή ως οποιαδήποτε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποιημένη κατανομή θεραπείας) και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη κατέδειξε ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη όταν προστέθηκε σε σιμβαστατίνη παρείχε επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, των μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΜΣΣ), και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (μείωση σχετικού κινδύνου κατά 6,4 %, p=0,016). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο συνέβη στους 2.572 από τους 9.067 ασθενείς (ποσοστό κατά Kaplan-Meier [KM] στα 7 έτη 32,72 %) στην ομάδα συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και στους 2.742 από τους 9.077 ασθενείς (ποσοστό κατά KM στα 7 έτη 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 καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η συνολική θνησιμότητα ήταν αμετάβλητη σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου (Βλ. Πίνακα 1).

Υπήρξε ένα συνολικό όφελος σε όλα τα αγγειακά 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 μελέτες μακροχρόνιας έκβασης δεν έχει αξιολογηθεί.

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

Σχήμα 1: Επίδραση του συνδυασμού Εξετιμίμπης/Σιμβαστατίνης στο Πρωτεύον Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο Καρδιαγγειακού Θανάτου, Μείζονος Στεφανιαίου Συμβάματος, ή Μη θανατηφόρου Αγγειακού 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 ^a (N=9.067) | | Σιμβαστατίνη 40 mg ^b (N=9.077) | | Λόγος Κινδύνου (CI 95%) | Τιμή p |
|--|---|--------------------|--|--------------------|-------------------------------|--------|
| | n | K-M % ^c | n | K-M % ^c | | |
| Πρωτεύον Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο Αποτελεσματικότητας | | | | | | |
| (Καρδιαγγειακός θάνατος, Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) | 2.572 | 32,72% | 2.742 | 34,67% | 0,936 (0,887, 0,988) | 0,016 |
| Δευτερεύοντα Σύνθετα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-------|--------|-------|--------|----------------------------|-------|
| Θάνατος από Στεφανιαία Καρδιακή Νόσο, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες | 1.322 | 17,52% | 1.448 | 18,88% | 0,912 (0,847, 0,983) | 0,016 |
|---|-------|--------|-------|--------|----------------------------|-------|

| | | | | | | |
|---|-------|--------|-------|--------|----------------------------|-------|
| Μείζονα Στεφανιαία Συμβάματα (ΜΣΣ), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος (όλες οι αιτιολογίες) | 3.089 | 38,65% | 3.246 | 40,25% | 0,948 (0,903, 0,996) | 0,035 |
| Καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη που χρήζει εισαγωγής σε νοσοκομείο, οποιαδήποτε επαναγγείωση, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο | 2.716 | 34,49% | 2.869 | 36,20% | 0,945 (0,897, 0,996) | 0,035 |
| Στοιχεία Προτεδόντος Σύνθετου Καταληκτικού Σημείου και Επιλεγμένα Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας (πρώτη εμφάνιση συγκεκριμένου συμβάματος σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή) | | | | | | |
| Καρδιαγγειακός θάνατος | 537 | 6,89% | 538 | 6,84% | 1,000 (0,887, 1,127) | 0,997 |
| Μείζον Στεφανιαίο Σύμβαμα: | | | | | | |
| Μη θανατηφόρο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου | 945 | 12,77% | 1.083 | 14,41% | 0,871 (0,798, 0,950) | 0,002 |
| Ασταθής στηθάγχη που χρήζει εισαγωγής σε νοσοκομείο | 156 | 2,06% | 148 | 1,92% | 1,059 (0,846, 1,326) | 0,618 |
| Στεφανιαία επαναγγείωση μετά από 30 ημέρες | 1.690 | 21,84% | 1.793 | 23,36% | 0,947 (0,886, 1,012) | 0,107 |
| Μη θανατηφόρο αγγειακό 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% | 1.118 | 14,82% | 0,872 (0,800, 0,950) | 0,002 |

| | | | | | | |
|---|-------|--------|-------|--------|----------------------------|-------|
| Όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα) | 296 | 4,16% | 345 | 4,77% | 0,857 (0,734, 1,001) | 0,052 |
| Μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ^δ | 242 | 3,48% | 305 | 4,23% | 0,793 (0,670, 0,939) | 0,007 |
| Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο | 59 | 0,77% | 43 | 0,59% | 1,377 (0,930, 2,040) | 0,110 |
| Θάνατος από οποιαδήποτε αιτιολογία | 1.215 | 15,36% | 1.231 | 15,28% | 0,989 (0,914, 1,070) | 0,782 |

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

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

^γ Εκτίμηση κατά Kaplan-Meier στα 7 έτη.

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

Πρόληψη 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 κατανεμήθηκαν σε σταθερή δόση συνδυασμού 10 mg εξετιμίμπης με 20 mg σιμβαστατίνης και 4.620 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο, με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 62 έτη και το 63% ήταν άνδρες, το 72% Καυκάσιοι, το 23% διαβητικοί και, για όσους δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ήταν 26,5 ml/min/1,73 m². Δεν υπήρξαν κριτήρια ένταξης στη μελέτη όσον αφορά τα λιπίδια. Η μέση LDL-C κατά την έναρξη ήταν 108 mg/dl. Μετά από έναν χρόνο, η LDL-C μειώθηκε κατά 26% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με μονοθεραπεία σιμβαστατίνης 20 mg και κατά 38% με εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πλέον τη 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, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιαδήποτε επέμβαση επαναγγείωσης) μόνον σε εκείνους τους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες εξετιμίμπης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη (n=4.193) ή εικονικού φαρμάκου (n=4.191). Δευτερεύουσες αναλύσεις συμπεριέλαβαν το ίδιο σύνθετο σημείο 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 αυτού του σύνθετου σημείου.

Το πρωτεύον 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 του εικονικού φαρμάκου έναντι 639 στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη) με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 16% (p=0,001).

Ωστόσο, ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν επέτρεψε μια ευδιάκριτη συνεισφορά της εξετιμίμπης ως μεμονωμένη δραστική ουσία 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 αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης με μη σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ του συνδυασμού εξετιμίμπης 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^α

| Έκβαση | Εξετιμίμπη 10 mg σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg (N=4.650) | Εικονικό φάρμακο (N=4.620) | Λόγος Κινδύνου (CI 95%) | Τιμή p |
|--|--|---|--|---------------|
| 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 Αγγειακό 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 (ΜΑΣ) ^β | 526 (11,3%) | 619 (13,4%) | 0,83 (0,74-0,94) | 0,002 |

^αΑνάλυση πρόθεσης για θεραπεία σε όλους τους ασθενείς της μελέτης SHARP που τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εξετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο είτε κατά την έναρξη ή κατά τον χρόνο 1.

^βΜΑΣ; ορίζεται ως σύνθετο σημείο μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίου θανάτου, μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή οποιασδήποτε επαναγγείωσης.

Η απόλυτη μείωση της LDL χοληστερόλης που επιτεύχθηκε με το συνδυασμό εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη ήταν χαμηλότερη μεταξύ ασθενών με χαμηλότερη LDL-C κατά 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 ήταν ασθενείς.

Ομόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων διεξήχθη σε 50 ασθενείς με κλινική και/ή γονοτυπική διάγνωση ομόζυγης 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 διάμεση διάρκεια 4,4 έτη η οποία διεξήχθη σε 1.873 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση αορτής (AS), τεκμηριωμένη με Doppler μέτρησης μέγιστης ταχύτητας ροής στην αορτική βαλβίδα εντός του εύρους 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 αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο ή συγχωρήγηση εξετιμίμπης 10 mg και σιμβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο σημείο μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MCE), όπως καρδιαγγειακού θανάτου, χειρουργικής επέμβασης για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR), συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) ως αποτέλεσμα της εξέλιξης της στένωσης της αορτής, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, παράκαμψης με μόσχευμα της στεφανιαίας αρτηρίας (CABG), διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI), νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης και μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα σημαντικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν σύνθετα σημεία των υποσυνόλων των κατηγοριών συμβαμάτων των πρωταρχικών καταληκτικών σημείων.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για MCE. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα παρουσιάστηκε σε 333 ασθενείς (35,3%) στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και σε 355 ασθενείς (38,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης 0,96, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,83 έως 1,12, $p=0,59$). Αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιήθηκε σε 267 ασθενείς (28,3%) στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και σε 278 ασθενείς (29,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου 1,00, CI 95%, 0,84 έως 1,18, $p=0,97$). Λιγότεροι ασθενείς είχαν ισχαιμικά καρδιαγγειακά επεισόδια στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ($n=148$) από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($n=187$) (λόγος κινδύνου 0,78, CI 95%, 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 στη μεγαλύτερη δοκιμή SHARP, ο συνολικός αριθμός ασθενών με οποιοδήποτε περιστατικό καρκίνου (438 στην ομάδα εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης έναντι 439 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) 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 τη SHARP ή την IMPROVE-IT.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η εξετιμίμη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται σε μεγάλο βαθμό σε ένα φαρμακολογικά ενεργό φαινολικό γλυκουρονίδιο (γλυκουρονίδιο εξετιμίμης). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 ώρες για το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης και 4 έως 12 ώρες για την εξετιμίμη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμης δεν μπορεί να προσδιορισθεί επειδή η ουσία είναι ουσιαστικά αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα κατάλληλα για ένεση.

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

Κατανομή

Η εξετιμίμη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης δεσμεύονται κατά 99,7% και 88 έως 92% με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, αντιστοίχως.

Βιομετασχηματισμός

Η εξετιμίμη μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω σύζευξης σε γλυκουρονίδιο (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη χολική απέκκριση. Έχει παρατηρηθεί 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 ανιχνεύονται 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 αποβάλλονται αργά από το πλάσμα με ένδειξη σημαντικής εντεροηπατικής ανακύκλωσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμης και του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμης είναι περίπου 22 ώρες.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση ^{14}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, αντιστοίχως, κατά τη διάρκεια συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρξαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της εξετιμίμης είναι παρόμοια μεταξύ παιδιών ηλικίας ≥ 6 ετών και ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας < 6 ετών. Η κλινική εμπειρία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς περιλαμβάνει ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH), ή σιτοστερολαιμία.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμπη είναι περίπου 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 ηλικιωμένων και νέων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με Ezetimibe/Adamed. Επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης, η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 1,7 φορές σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child Pugh 5 ή 6) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη (10 mg ημερησίως) διάρκειας 14 ημερών σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child Pugh 7 έως 9), η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 4 φορές την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιή άτομα. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των μη γνωστών επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης σε εξετιμίμπη σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή (βαθμολογία κατά Child Pugh > 9) ηπατική δυσλειτουργία, το Ezetimiben συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ($n=8$, μέση CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) 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 θεωρείται κλινικά σημαντικό. Δεν απαιτείται ρύθμιση 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 για την ολική εξετιμίμπη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες (περίπου 20%) σε γυναίκες από ότι σε άνδρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία με Ezetimiben. Επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας βάσει του φύλου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα για τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμπης δεν προσδιόρισαν κάποια όργανα-στόχους για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν για 4 εβδομάδες εξετιμίμπη ($\geq 0,03$ mg/kg/ημέρα) η συκέντρωση χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη αυξήθηκε κατά 2,5 έως 3,5 φορές. Ωστόσο, σε μία μελέτη διάρκειας ενός έτους σε σκύλους που έλαβαν δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης ή άλλων ηπατοχολικών επιδράσεων. Η σημασία αυτών των δεδομένων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χορήγηση του Ezetimiben.

Σε μελέτες συγχορήγησης της εξετιμίμπης με στατίνες οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά αυτές που τυπικά σχετίζονται με στατίνες. Μερικές από τις τοξικές επιδράσεις ήταν περισσότερο έντονες από όταν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνες ως μονοθεραπεία. Αυτό αποδίδεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις της θεραπείας συγχορήγησης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις δεν εμφανίστηκαν στις κλινικές μελέτες. Μυοπάθειες εμφανίστηκαν σε αρουραίους μόνο μετά από έκθεση σε δόσεις οι οποίες ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (περίπου 20 φορές το επίπεδο AUC για στατίνες και 500 ως 2.000 φορές το επίπεδο AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

Σε μία σειρά δοκιμασιών *in vivo* και *in vitro* με εξετιμίμπη, που χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με στατίνες, δεν παρουσιάστηκε ενδεχόμενη γονοτοξική δράση. Δοκιμασίες μακροχρόνιας καρκινογένεσης με την εξετιμίμπη ήταν αρνητικές. Η εξετιμίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, ούτε βρέθηκε να έχει τερατογόνο επίδραση σε αρουραίους ή

κουνέλια, ούτε ότι είχε επίδραση στην προγεννητική ή μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διαπέρασε τον πιακουντιακό φραγμό σε εγκύους αρουραίους και σε έγκυα κουνέλια που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση της εξετιμίμπη και στατινών δεν είχε τερατογόνο επίδραση σε αρουραίους. Σε έγκυα κουνέλια παρατηρήθηκε ένας μικρός αριθμός σκελετικών δυσμορφιών (συνένωση θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπη με λοβαστατίνη οδήγησε σε εμβρυϊκή θνησιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, τύπου 101, E 460(i)
Νάτριο λαουρυλοθεικό
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, E 468
Ποβιδόνη K-30, E 1201
Αμυλο αραβοσίτου, προζελατινοποιημένο
Πυριτίου οξειδίο κολλοειδές άνυδρο, E 551
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, τύπου 102, E 460(i)
Στεατικό οξύ, E 570

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 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

Κυψέλες με φύλλο PA/Αλουμινίου/PVC//Αλουμινίου σε χάρτινο κουτί.
Συσκευασίες: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ή 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bennett Φαρμακευτική Α.Ε.
Αγίας Κυριακής 20,
145 61, Κηφισιά
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΜΜ/ΕΕΕΕ