

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ezetrol δισκία 10mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εζετιμίμη.

Έκδοχο(α):

Κάθε δισκίο περιέχει 55 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα δισκία σε σχήμα καψακίου με πάχος περίπου 2,60 mm, με χαραγμένο το «414» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία

Το Ezetrol συγχρηγούμενο με έναν αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνη) ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της διαίτας σε ασθενείς με πρωτοπαθή (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται κατάλληλα λαμβάνοντας μόνο στατίνη.

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Το Ezetrol συγχρηγούμενο με στατίνη, ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της διαίτας για τους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να λαμβάνουν συμπληρωματικές θεραπείες (πχ. αφαίρεση της LDL).

Ομόζυγος Σιτοστερολαιμία (Φυτοστερολαιμία)

Το Ezetrol ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία της διαίτας για τους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή σιτοστερολαιμία.

Δεν έχει δειχθεί ακόμη ευεργετική επίδραση του Ezetrol στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε κατάλληλη διατροφική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ezetrol.

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

Όταν το Ezetrol προστίθεται στην αγωγή με στατίνη, θα πρέπει να συνεχίζεται είτε η ενδεικνύομενη 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.

Συγχορήγηση με σκευάσματα που δεσμεύουν τα χολικά οξέα

Η χορήγηση του Ezetrol θα πρέπει να γίνεται είτε ≥ 2 ώρες πριν ή ≥ 4 ώρες μετά την χορήγηση του σκευάσματος που δεσμεύει τα χολικά οξέα.

Χρήση σε ηλικιωμένους

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

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

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

Όταν το Ezetrol χορηγείται με μία στατίνη, πρέπει να συμβουλευέστε τις οδηγίες δοσολογίας της στατίνης σε παιδιά.

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

Παιδιά < 6 ετών: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση του Ezetrol σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Χρήση σε ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child Pugh 5 έως 6). Δεν συνιστάται θεραπεία με Ezetrol σε ασθενείς με μέτρια (βαθμολογία Child Pugh 7-9) ή σοβαρή (βαθμολογία Child Pugh >9) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Χρήση σε 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.

Όταν το Ezetrol συγχορηγείται με στατίνη, θα πρέπει να συμβουλευέστε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

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

Το Ezetrol 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 Ezetrol συγχωρηγείται με στατίνη, παρακαλείσθε να συμβουλευέστε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ηπατικά ένζυμα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συγχωρήγησης σε ασθενείς που λαμβάνουν Ezetrol με μία στατίνη παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις τρανσαμινασών ($\geq 3X$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]). Όταν το Ezetrol συγχωρηγείται με μία στατίνη, θα πρέπει να γίνονται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας και σύμφωνα με τις οδηγίες των στατινών (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Ezetrol 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 το Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,6% για το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Σκελετικοί μύες

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Ezetrol, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύολυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν ραβδομύολυση λάμβαναν μία στατίνη ταυτόχρονα με Ezetrol. Ωστόσο, ραβδομύολυση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με Ezetrol ως μονοθεραπεία και πολύ σπάνια με την προσθήκη του Ezetrol σε άλλα σκευάσματα, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ραβδομύολυση. 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), το Ezetrol, 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 Ezetrol πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για μυοπάθεια και να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία πάνω από 9.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Ezetrol 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/ραβδομύολυσης ήταν 0,2% για το Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% για το εικονικό φάρμακο. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

Ηπατική ανεπάρκεια:

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

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Ezetrol 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).

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

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

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ezetrol όταν συγχρηγείται με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <10 ετών. (Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Ezetrol 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 του Ezetrol όταν συγχρηγείται με φιβράτες.

Εάν υπάρχει υποψία για χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει Ezetrol 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 Ezetrol στη ρύθμιση της κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ezetrol και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιπηκτικά

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

Έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι η 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 γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης, κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Η σιμετιδίνη όταν συγχορηγείται 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 του Ezetrol στην χολεστυραμίνη μπορεί να περιορισθεί από αυτήν την αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Φιβράτες: Σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιβράτη και Ezetrol, 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 Ezetrol 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 του Ezetrol 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 του EZETROL 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 Ezetrol 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 ανεπάρκεια 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 Ezetrol στη ρύθμιση της κυκλοσπορίνης. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ezetrol 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 του Ezetrol προστέθηκε βαρφαρίνη ή φλουϊνδιόνη. Εάν το Ezetrol προστεθεί στη θεραπεία με βαρφαρίνη, άλλο κουμαρινικό αντιπηκτικό ή φλουϊνδιόνη, η Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η συγχορήγηση του Ezetrol 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:

Το Ezetrol δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τη χρήση του Ezetrol 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).

Γαλουχία:

Το Ezetrol 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 μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 112 εβδομάδες, χορηγήθηκε μόνο Ezetrol 10 mg 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 του Ezetrol και του εικονικού φαρμάκου (placebo). Παρομοίως και το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο μεταξύ του Ezetrol και του placebo.

Το Ezetrol χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή συγχρηγούμενο με μία στατίνη:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ezetrol (N=2396) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με το εικονικό φάρμακο (N=1159) ή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ezetrol συγχρηγούμενο 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 το Ezetrol χορηγούμενο 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).

Μονοθεραπεία με Ezetrol		
Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα
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
Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Ezetrol συγχωρηγούμενο με μία στατίνη:		
Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη ALT και/ή AST	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	Συχνή
	παραισθησία	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
Εμπειρία μετά την κυκλοφορία (με ή χωρίς μία στατίνη)		
Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα
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 Ezetrol 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 Ezetrol και φαινοφιβράτη ολοκλήρωσαν θεραπεία 12 εβδομάδων και 230 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ezetrol και φαινοφιβράτη (συμπεριλαμβανομένων 109 που έλαβαν μόνο Ezetrol 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 Ezetrol συγχορηγούμενο 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 Ezetrol συγχορηγούμενο με φαινοφιβράτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Παιδιατρικοί ασθενείς (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 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 Ezetrol 10 mg με σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως (n=4.650) ή εικονικό φάρμακο (n=4.620), τα προφίλ ασφαλείας 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 Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη, 9,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομύδωσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ($> 3 \times \text{ULN}$) εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σ' αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην συχνότητα εμφάνισης των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (9,4% για το Ezetrol 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά) ήταν παρόμοια μεταξύ του Ezetrol (0,5%) και του placebo (0,3%). Σε δοκιμές συγχορήγησης, η συχνότητα ήταν 1,3% για ασθενείς στους οποίους συγχορήθηκε Ezetrol με μία στατίνη και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μία στατίνη μόνο. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές, δε σχετιζόνταν 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 $> 10 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν για 4 από τους 1674 ασθενείς (0,2%) στους οποίους χορηγήθηκε Ezetrol μόνο, έναντι 1 από τους 786 ασθενείς (0,1%) στους οποίους χορηγήθηκε placebo, και για 1 από 917 ασθενείς (0,1%) στους οποίους συγχορήθηκε Ezetrol και μία στατίνη έναντι 4 από 929 ασθενείς (0,4%) στους οποίους χορηγήθηκε μόνο μία στατίνη. Δεν παρουσιάστηκε επιπλέον μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση που να σχετίζεται με Ezetrol σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (placebo ή μία στατίνη μόνο) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση της εξετιμίμπης 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 εξετιμίμπη σε αρουραίους και σε ποντίκια και 3.000mg/kg σε σκύλους.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Το Ezetrol ανήκει σε μία νέα κατηγορία σκευασμάτων που ελαττώνουν τα λιπίδια, που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Το Ezetrol 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 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 διαφορετικοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματικά μείωση της χοληστερόλης. Σε μία κλινική μελέτη 2- εβδομάδων σε 18 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, το Ezetrol ανέστειλε την απορρόφηση της εντερικής χοληστερόλης κατά 54% σε σύγκριση με το placebo.

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 [¹⁴C] χοληστερόλης χωρίς καθόλου επίδραση στην απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, λιπαρών οξέων, χολικών οξέων, προγεστερόνης, αιθυλοιστραδιόλης 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.

Δεν έχει δειχθεί ακόμη ευεργετική επίδραση του Ezetrol στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το Ezetrol είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχρηγούμενο με στατίνη μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική – C), την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (LDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (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 Ezetrol 10mg 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 Ezetrol, 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 το Ezetrol έναντι του placebo, αντιστοίχως). Επιπρόσθετα, το Ezetrol προστιθέμενο στην τρέχουσα θεραπεία με στατίνη, μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (ολική– C), την Apo B, τα τριγλυκερίδια (TG) και αύξησε την HDL-C, σε σύγκριση με το placebo. Το Ezetrol 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, το Ezetrol 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, το Ezetrol 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.

Κλινικές Μελέτες σε Παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

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 Ezetrol 10 mg είτε σε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες.

Κατά την εβδομάδα 12, το Ezetrol 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 Ezetrol 10 mg συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ή σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) ως μονοθεραπεία για 6 εβδομάδες, με συγχρηγήρηση Ezetrol και 40 mg σιμβαστατίνη ή 40 mg σιμβαστατίνη μόνον για τις επόμενες 27 εβδομάδες, και σε ανοιχτή μελέτη με συγχρηγούμενο Ezetrol και σιμβαστατίνη (10, 20 ή 40 mg) για τις 20 επόμενες εβδομάδες.

Κατά την εβδομάδα 6, το Ezetrol συγχρηγούμενο 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 Ezetrol 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 του Ezetrol συγχρηγούμενο με δόσεις σιμβαστατίνης πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ezetrol συγχρηγούμενου με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 10 ετών. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Ezetrol σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 17 ετών, για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την ενήλικη ζωή, δεν έχει μελετηθεί.

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 atorβαστατίνη ή σιμβαστατίνη (40 mg) με ή χωρίς ταυτόχρονη LDL-αφαίρεση. Το Ezetrol συγχορηγούμενο με atorβαστατίνη (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 atorβαστατίνη από 40 σε 80 mg.

Ομόζυγος Σιτοστερολαιμία (Φυτοστερολαιμία)

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

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

Η μελέτη Καρδιακής και Νεφρικής Προστασίας (SHARP) ήταν μία πολυ-εθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή μελέτη που διεξήχθη σε 9.438 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, το ένα τρίτο των οποίων υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατά την έναρξη. Συνολικά 4.650 ασθενείς ορίσθηκε να λάβουν σταθερή δόση συνδυασμού Ezetrol 10 mg με σιμβαστατίνη 20 mg και 4.620 ασθενείς εικονικό φάρμακο με ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 4,9 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν έναν μέσο όρο ηλικίας 62 ετών και το 63% ήταν άνδρες, το 72% Καυκάσιοι, το 23% διαβητικοί και για όσους δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ήταν 26,5 ml/min/1,73 m². Δεν υπήρξαν κριτήρια ένταξης στην μελέτη όσον αφορά τα λιπίδια. Η μέση LDL-C κατά την έναρξη ήταν 108 mg/dl. Μετά από έναν χρόνο, η LDL-C μειώθηκε στο 26% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με σιμβαστατίνη 20 mg και 38% με Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη 20 mg συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λάμβαναν πια την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης.

Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο της μελέτης SHARP πρωταρχική σύγκριση ήταν μια ανάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία των "μείζονων αγγειακών συμβαμάτων" (MVE, ορίζεται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακός θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιαδήποτε επέμβαση επαναγγείωσης) μόνον σε εκείνους τους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες του Ezetrol 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 Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη (n=4.650) ή σε εικονικό φάρμακο (n=4.620) όπως επίσης και τα στοιχεία αυτής της σύνθεσης.

Το κύριο τελικό σημείο της ανάλυσης έδειξε ότι το Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων αγγειακών συμβαμάτων (749 ασθενείς με συμβάματα στην ομάδα με εικονικό φάρμακο έναντι 639 στην ομάδα του Ezetrol 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 την σημαντική μείωση του κινδύνου των μείζονων αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

Τα επιμέρους στοιχεία των Μείζονων Αγγειακών Συμβαμάτων (MVE) σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Το Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και οποιασδήποτε επαναγγείωσης με μη-σημαντικές αριθμητικές διαφορές υπέρ του Ezetrol σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη όσον αφορά το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρδιακό θάνατο.

Πίνακας 2
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα ανά Ομάδα Θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη SHARP^a

<u>Έκβαση</u>	<u>Ezetrol</u> <u>10 mg σε</u> <u>συνδυασμό</u> <u>με</u> <u>σιμβαστατίνη</u> <u>20 mg</u> <u>(N=4.650)</u>	<u>Εικονικό</u> <u>φάρμακο</u> <u>(N=4.620)</u>	<u>Αναλογία</u> <u>Κινδύνου</u> <u>(95% CI)</u>	<u>P-value</u>
Μείζονα Αγγειακά Συμβάματα	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Μη θανατηφόρο Εμφραγμα Μυοκαρδίου	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Καρδιακός θάνατος	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Μη-αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Οποιαδήποτε επαναγγείωση	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Μείζονα Αθηροσκληρωτικά Συμβάματα (MAE) ^β	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

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

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

Στένωση Αορτής

Η μελέτη συμβαστατίνης 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 συγχορήγηση εξετιμίμπης 10 mg και συμβαστατίνης 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/συμβαστατίνη 10/40 mg δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο MCE. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα παρουσιάστηκε σε 333 ασθενείς (35,3%) στην ομάδα εξετιμίμπη / συμβαστατίνη και 355 ασθενείς (38,2%) στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου στην ομάδα εξετιμίμπη / συμβαστατίνη 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 / συμβαστατίνη 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 / συμβαστατίνη ($n=148$) 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 εξετιμίμπη / συμβαστατίνη (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 εξετιμίμπη / συμβαστατίνη έναντι 439 στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο) δεν διέφερε και επομένως το αποτέλεσμα της δοκιμής SEAS δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί από την SHARP.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η εξετιμίμπη απορροφάται ταχέως και συζεύγνυται 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 Ezetrol 10 mg δισκία. Το Ezetrol μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή: Η εξετιμίμπη και το γλυκορουνίδιο της εξετιμίμπης δεσμεύεται στον άνθρωπο κατά 99,7% και 88 έως 92% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αντιστοιχώς.

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 γλυκορουνίδιο 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 αντιστοιχώς. Αμφότερα, η εξετιμίμπη και το γλυκορουνίδιο της εξετιμίμπης απεκκρίνονται αργά από το πλάσμα με αποδεδειγμένη σημαντική εντεροηπατική ανακύκλωση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξετιμίμπης και του γλυκορουνιδίου της εξετιμίμπης είναι περίπου 22 ώρες.

Αποβολή: Μετά τη χορήγηση από το στόμα C-¹⁴ 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:

Παιδιατρικοί ασθενείς:

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

Γηριατρικοί ασθενείς

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

Ηπατική ανεπάρκεια

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 ανεπάρκεια (βαθμολόγηση Child Pugh score 5 ή 6) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μία πολλαπλών δόσεων μελέτη διάρκειας 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh score 7 έως 9), η μέση τιμή 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 μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των αγνώστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (βαθμολόγηση Child Pugh score > 9) ηπατική ανεπάρκεια, το Ezetrol δε συνιστάται σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια:

Μετά από μία εφάπαξ δόση 10 mg εξετιμίμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση καθαρή κρεατινίνη CrCl \leq 30ml/min/1,73 m²) η μέση τιμή AUC για την ολική εξετιμίμη αυξήθηκε περίπου κατά 1,5 φορές σε σύγκριση με υγιή άτομα (n=9). Αυτό το αποτέλεσμα δεν 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 εξετιμίμη.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμης 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 Ezetrol. Γι' αυτό δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Σε μελέτες συγχορήγησης της εξετιμίμης 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 εξετιμίμη, που χορηγήθηκε μόνη ή συγχορηγήθηκε με στατίνες, δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικό δυναμικό. Οι μακροχρόνιοι έλεγχοι καρκινογένεσης με εξετιμίμη ήταν αρνητικοί.

Η εξετιμίμη 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 εξετιμίμη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους σε κατάσταση κύησης ή σε κουνέλια που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1000 mg/kg/ημερησίως. Η συγχορήγηση της εξετιμίμης 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 εξετιμίμης σε συνδυασμό με λοβαστατίνη οδήγησε σε θανατηφόρα αποτελέσματα σε έμβρυα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη(K29-32)
Νάτριο λαουρυλοθειικό

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 30⁰C.

Κυψέλες : Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από την υγρασία.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες μονάδων δόσης με αφαιρούμενη επίστρωση (Unit dose peelable blisters) από διαφανές πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο / πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), σφραγισμένες σε αλουμίνιο επικαλυμμένο με βινύλιο, συσκευασμένες με χαρτί και πολυεστέρα σε συσκευασίες των 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100, ή 300 δισκίων.

Κυψέλες τύπου push through από διαφανές πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο / πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), σφραγισμένες σε αλουμίνιο επικαλυμμένο με βινύλιο σε συσκευασίες των 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, ή 300 δισκίων.

Κυψέλες μονάδων δόσης τύπου push through από διαφανές πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο / πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), σφραγισμένες σε αλουμίνιο σε συσκευασίες των 50, 100, ή 300 δισκίων.

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα πολυπροπυλενίου, που περιέχει 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Αγίου Δημητρίου 63
Άλιμος 17456
Τηλ. 210 9897300

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

66059/6-9-2013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

20-08-2003/06-09-2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

6 Σεπτεμβρίου 2013