

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inegy 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg ja 10 mg/80 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibiä ja 20, 40 tai 80 mg simvastatiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 10 mg/20 mg tabletti sisältää 126,5 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 10 mg/40 mg tabletti sisältää 262,9 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 10 mg/80 mg tabletti sisältää 535,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai vaalea kapselinmuotoinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”312”, ”313” tai ”315”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

Inegy on tarkoitettu pienentämään sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä (ks. kohta 5.1) potilailla, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, riippumatta siitä, ovatko potilaat saaneet aiemmin statiinihoitoa.

Hyperkolesterolemia

Inegy on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi primaarista (heterotsygoottista familiaalista ja ei-familiaalista) hyperkolesterolemiaa tai sekamuotoista hyperlipidemiaa sairastaville potilaille, joille yhdistelmävalmiste on tarkoituksenmukainen:

- potilaat, joilla pelkällä statiinilla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta
- potilaat, joita on jo hoidettu statiinilla ja etsetimibillä

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

Inegy on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi HoFH-tautia sairastavien potilaiden hoitoon. Potilaat voivat saada lisäksi myös muuta hoitoa (esim. LDL-afereesi).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hyperkolesterolemia

Potilaan on noudatettava asianmukaista veren lipidejä vähentävää ruokavaliota, jota on jatkettava myös Inegy-hoidon aikana.

Inegy niellään. Inegy-annos on 10/10–10/80 mg vuorokaudessa iltaisin. Kaikkia vahvuuksia ei ehkä

ole saatavilla kaikissa jäsenvaltioissa. Tavallinen annos on 10/20 mg vuorokaudessa tai 10/40 mg vuorokaudessa kerta-annoksena iltaisin. Annosta 10/80 mg suositellaan vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, ja joille hoitotavoitetta ei ole saavutettu pienemmillä annoksilla, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Hoitoa aloitettaessa tai annosta muutettaessa tulisi huomioida potilaan veren LDL-kolesterolipitoisuus, sepelvaltimotaudin vaara ja vaste sen hetkiseen kolesterolilääkitykseen.

Inegy-annos tulisi määrittää yksilöllisesti sen perusteella, mikä on eri annosvahvuuksien tiedossa oleva teho (ks. kohta 5.1, taulukko 1) ja sen hetkisen kolesterolilääkityksen vaste. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa, mutta ei useammin kuin 4 viikon välein. Inegy voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan. Tablettia ei saa puolittaa.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma

Sydän- ja verisuonitapahtumien riskien alenemista tutkivassa tutkimuksessa (IMPROVE-IT) aloitusannoksena käytettiin 10/40 mg kerran vuorokaudessa iltaisin. Annosta 10/80 mg suositellaan vain, mikäli odotettujen hyötyjen oletetaan olevan suurempia kuin mahdollisten haittojen.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Suosittelu Inegyn aloitusannos potilaille, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, on 10/40 mg vuorokaudessa iltaisin. Annosta 10/80 mg suositellaan käytettäväksi vain, kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi (ks. yllä; kohdat 4.3 ja 4.4). Inegyä voidaan antaa näille potilaille muun lipidejä alentavan hoidon (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos tällaisia hoitoja ei ole saatavilla.

Lomitapidia samanaikaisesti Inegyn kanssa saavien potilaiden Inegy-annos ei saa olla yli 10 mg/40 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Yhteiskäyttö muiden lääkkeiden kanssa

Inegy tulisi ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovia aineita tai vähintään 4 tuntia näiden jälkeen.

Amiodaronia, amlodipiinia, verapamiilia, diltiatseemia tai elbasviiria tai gratsopreviiria sisältäviä valmisteita samanaikaisesti Inegyn kanssa saavien potilaiden Inegy-annos ei saisi olla yli 10/20 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lipidejä alentavia niasiiniannoksia (vähintään 1 g/vrk) samanaikaisesti Inegyn kanssa saavien potilaiden Inegy-annos ei saisi olla yli 10/20 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa ikääntyneitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa.

10 vuotta täyttäneet nuoret (puberteettikehityksen aste: pojat: vähintään II Tannerin luokituksen mukaan, tytöt: kuukautisten alkamisesta vähintään vuosi): Lapsipotilaiden ja nuorten potilaiden (10–17-vuotiaiden) hoidosta on kuitenkin vain vähän kliinistä kokemusta. Suositeltu tavallinen aloitusannos on 10/10 mg vuorokaudessa kerta-annoksena iltaisin. Suositeltu annoksen vaihtelualue on 10/10–10/40 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Alle 10-vuotiaat lapset: Inegyn käyttöä alle 10-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohta 5.2). Esipuberteetti-ikäisten lasten hoidosta on vain vähän kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin asteikolla 5-6). Inegy-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (Child-Pughin asteikolla 7-9) tai vaikea (Child-Pughin asteikolla > 9) maksan vajaatoiminta. (Ks. kohdat 4.4 ja 5.2.)

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen hoidettaessa lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Kroonisessa munuaistaudissa, jossa arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on < 60 ml/min/1,73 m², suositeltu Inegy-annos on 10/20 mg kerran vuorokaudessa iltaisin (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2). Suurempia annoksia on käytettävä varoen.

Antotapa

Inegy on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Inegy voidaan ottaa kerta-annoksena iltaisin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pysyvästi koholla olevat seerumin transaminaasipitoisuudet, joiden syytä ei tunneta.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteasainestäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lomitapidin samanaikainen käyttö HoFH-tautia sairastavilla potilailla, joiden Inegy-annos ylittää 10/40 mg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myopatia/rabdomyolyyysi

Esetimibin tultua kliiniseen käyttöön on raportoitu joitakin myopatia- ja rabdomyolyyysitapauksia. Useimmat potilaat, jotka saivat rabdomyolyyysin, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibiä. Rabdomyolyyysiä on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään tai kun etsetimibiä on annettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän lisääntynyt rabdomyolyyysivaara.

Inegy sisältää simvastatiinia. Simvastatiini, kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät aiheuttaa joskus myopatiaa, joka ilmenee lihaskipuna, -arkuutena tai -heikkoutena. Sen yhteydessä kreatiinikinaasin (CK) arvo voi kohota yli kymmenen kertaa viitearvojen ylärajan (ULN). Myopatia voi joskus ilmetä rabdomyolyyysinä, johon voi liittyä myoglobiinurian seurauksena syntyvä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja joka voi johtaa kuolemaan, tosin hyvin harvoin. Myopatian vaara lisääntyy silloin, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjän aktiivisuus plasmassa on suuri (eli kun simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuudet plasmassa ovat kohonneet). Tämä saattaa osittain johtua yhteisvaikutuksesta sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka häiritsevät simvastatiinin metaboliaa ja/tai kuljettajaproteiinien toimintaa (ks. kohta 4.5).

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä myopatian/rabdomyolyyysin vaara on suhteessa simvastatiiniannokseen. Kliinisessä tutkimusaineistossa, jossa oli 41 413:n simvastatiinia saaneen

potilaan tiedot ja näistä 24 747 potilasta (noin 60 %) oli mukana tutkimuksissa, joiden keskimääräinen seuranta-aika oli vähintään neljä vuotta, myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,03 %, kun annos oli 20 mg/vrk, 0,08 %, kun annos oli 40 mg/vrk ja 0,61 %, kun annos oli 80 mg/vrk. Näissä tutkimuksissa potilaita seurattiin huolellisesti ja jotkut yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet suljettiin pois.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa aiemmin sydäninfarktin sairastaneet potilaat saivat simvastatiinia 80 mg/vrk (keskimääräinen seuranta-aika 6,7 vuotta), myopatian ilmaantuvuus oli noin 1,0 %, kun se annoksella 20 mg/vrk oli 0,02 %. Noin puolet myopatiatapauksista ilmaantui ensimmäisen hoitovuoden aikana. Myopatian ilmaantuvuus seuraavien hoitovuosien aikana oli noin 0,1 %. (Ks. kohdat 4.8 ja 5.1)

Myopatian vaara on suurempi potilailla, jotka saavat Inegy-annosta 10/80 mg verrattuna muihin statiinipohjaisiin hoitoihin, joilla on samanlainen LDL-kolesterolia alentava teho. Inegy-annosta 10/80 mg tulisi sen vuoksi käyttää vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, ja joilla hoitotavoitetta ei ole saavutettu pienemmällä annoksella, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi. Inegy-annosta 10/80 mg käyttäville potilaille, joille yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen käyttö on tarpeen, tulisi käyttää pienempää Inegy-annosta tai jotain muuta vaihtoehtoista statiinipohjaista hoitoa, jolla on vähemmän mahdollisia lääkaineiden välisiä yhteisvaikutuksia (ks. alla kohta *Toimenpiteet lääketeraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi* ja kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) -tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan Inegyä 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan aikana myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % Inegyä saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN. Rabdomyolysin ilmaantuvuus oli 0,1 % Inegyä saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyyssi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN ja < 10 kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli $\geq 10 000$ IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa yli 9000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko Inegyä 10/20 mg/vrk (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), myopatian ilmaantuvuus oli Inegy-ryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa korkean sydän- ja verisuonisairauden riskin omaavat potilaat saivat simvastatiinia 40 mg/vrk (seuranta-ajan mediaani 3,9 vuotta), myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,05 % ei-kiinalaista syntyperää olevilla potilailla (n = 7367) ja 0,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla (n = 5468). Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Inegyä aasialaista syntyperää oleville potilaille sekä käytettävä pienintä mahdollista annosta.

Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta

Maksan OATP-kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta voi lisätä simvastatiinihapon systeemistä altistusta sekä suurentaa myopatian ja rabdomyolysin riskiä. Heikentynyt toiminta voi olla seurausta lääkkeiden (esim. siklosporiini) yhteisvaikutuksesta johtuvasta inhibitiosta, tai potilaat voivat olla SLCO1B1 c.521T>C -genotyypin kantajia.

Potilailla, jotka kantavat SLCO1B1-geenin vähemmän aktiivista OATP1B1-proteiinia koodaavaa alleelia (c.521T>C), on suurentunut systeeminen altistus simvastatiinihapolle ja suurentunut myopatian riski. Riski suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvään myopatiaan on yleisesti noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH-tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C

suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, on 15 %:n riski myopatiaan vuoden kuluessa, kun taas heterotsygotin C alleelin kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski on 0,3 % potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT) (katso kohta 5.2). Genotyypitystä C-alleelin olemassaolon selvittämiseksi olisi harkittava, jos mahdollista, osana hyöty-riskiarviointia, ennen kuin potilaalle määrätään 80 mg:n simvastatiiniannos, jotta välttyttäisiin suurilta annoksilta potilaille, jotka kantavat CC-genotyyppiä. Tämän geenimuodon puuttuminen genotyypityksessä ei kuitenkaan sulje pois myopatian riskiä.

Kreatiinikinaasin määrittäminen

Kreatiinikinaasia (CK) ei pidä määrittää rankan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos on tiedossa jokin muu mahdollinen syy, joka voi nostaa CK-arvoja, koska tällöin on vaikea arvioida määrityksen tulosta. Jos CK-arvot ovat ennen lääkityksen aloittamista selvästi kohonneet (> 5 x viitearvojen yläraja), on otettava uusi näyte viisi–seitsemän päivää myöhemmin tulosten varmistamiseksi.

Ennen lääkityksen aloittamista

Myopatian vaarasta on kerrottava kaikille potilaille, jotka aloittavat Inegy-hoidon tai joiden Inegy-annosta nostetaan, ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkärilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rbdomyolyysille altistavia tekijöitä. Jotta saadaan viitearvo ennen lääkitystä, CK on määritettävä ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)
- naispotilas
- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka ei ole hoitotasapainossa
- omassa tai sukuanamneesissa perinnöllistä lihassairautta
- omassa anamneesissa statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- alkoholin väärinkäyttö.

Edellämainituissa tapauksissa on harkittava, ovatko hoidon mahdolliset hyödyt suuremmat kuin haitat. Kliinistä seuranta suositellaan. Jos potilaalla on aikaisemmin ollut fibraatin tai statiinin käyttöön liittyneitä lihasoireita, on oltava varovainen aloitettaessa hoito jollakin statiinia sisältävällä valmisteella (kuten Inegy). Jos CK-arvot ovat selvästi kohonneet ennen lääkitystä (> 5 x viitearvojen yläraja), hoitoa ei pidä aloittaa.

Lääkityksen aikana

Jos Inegy-lääkityksen aikana ilmenee lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia (kramppeja), potilaan CK-arvo on määritettävä. Jos arvot ovat selvästi kohonneet (> 5 x viitearvojen yläraja) eikä mittausta ole edeltänyt rankka fyysinen rasitus, lääkitys on lopetettava. Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä hankaluutta, lääkityksen lopettamista pitäisi harkita, vaikka CK-arvot olisivat < 5 x viitearvojen ylärajan. Hoito on lopetettava, jos muusta syystä epäillään myopatiaa.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.8).

Jos oireet häviävät ja CK-arvot palautuvat normaaliksi, Inegy-hoidon aloittamista uudelleen tai hoidon aloittamista toisen statiinia sisältävän valmisteen pienimmällä annoksella voidaan harkita. Tällöin potilasta on seurattava tarkasti.

Myopatiatapauksia on ilmaantunut enemmän, kun potilaan simvastatiiniannos on ollut 80 mg (ks. kohta 5.1). Seerumin kreatiinikinaasiarvon (CK) säännöllistä seuranta suositellaan, sillä sen avulla voidaan tunnistaa subkliiniset tapaukset. Seurannalla ei kuitenkaan välttämättä voida estää myopatian kehittymistä.

Inegy-hoito tulee keskeyttää muutamaa päivää ennen suurta elektivistä leikkausta ja aina vakavamman sairauden tai suuren kirurgisen toimenpiteen yhteydessä.

Toimenpiteet lääkeinteraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi (ks. myös kohta 4.5)

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi, jos Inegy-valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasineestäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni, kobisistaattia sisältävät lääkkeet) sekä siklosporiinin, danatsolin ja gemfibrotsiilin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Koska Inegy sisältää simvastatiinia, myopatian ja rbdomyolyysin vaara suurenee myös, jos tiettyjä Inegy-annoksia käytetään samanaikaisesti muiden fibraattien, lipidejä vähentävien niasiiniannosten (vähintään 1 g/vrk) tai samanaikaisesti amiodaronin, amlodipiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Fusidiinihapon ja Inegyn samanaikainen käyttö voi suurentaa myopatian, mukaan lukien rbdomyolyysin vaaraa. HoFH-tautia sairastavilla potilailla lomitapidin ja Inegyn samanaikainen käyttö voi suurentaa tätä vaaraa (ks. kohta 4.5).

Näin ollen Inegy-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasineestäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, Inegy-hoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa Inegy-valmistetta samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Greippimehun ja Inegyn samanaikaista käyttöä pitäisi välttää.

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten lääkekuurojen kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rbdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihapon ja statiinien yhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai -arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta. Poikkeustilanteissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, Inegyn ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta pitää harkita vain tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

Inegyn käyttöä lipidejä vähentävien niasiiniannoksien (vähintään 1 g/vrk) kanssa yli 10/20 mg/vrk annoksina pitäisi välttää, ellei kliininen hyöty ole myopatiavaaran lisääntymistä suurempi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Myopatiaa/rbdomyolyysia on raportoitu harvoissa tapauksissa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjiä ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) on käytetty samanaikaisesti. Kummatkin voivat aiheuttaa myopatiaa myös yksinään.

Kliinisessä tutkimuksessa (seuranta-ajan mediaani 3,9 vuotta) korkean sydän- ja verisuonitautien riskin omaavilla potilailla, joiden LDL-kolesteroliarvot olivat hyvin hallinnassa lääkityksellä simvastatiini 40 mg/vrk yksin tai etsetimibin 10 mg/vrk kanssa, ei saavutettu sydän- ja verisuonitapahtumiin kohdistuvaa lisähyötyä kun lääkitykseen lisättiin niasiini (nikotiinihappo) lipidejä muuntavilla annoksilla (≥ 1 g/vrk). Tämän vuoksi lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoitoa aloittamista simvastatiinilla ja lipidejä muuntavilla annoksilla (vähintään 1 g/vrk)

niasiinia (nikotiinihappoa) tai niasiinia sisältäviä valmisteita, tulee tarkkaan harkita hoidon hyödyt ja haitat sekä seurata potilasta lihassäryn, -arkuuden tai heikkouden varalta varsinkin hoidon ensikuukausina tai kun jommankumman lääkkeen annosta suurennetaan.

Lisäksi tässä tutkimuksessa myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai 10/40 mg etsetimibiä/simvastatiinia, ja 1,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai 10/40 mg etsetimibiä/simvastatiinia ja samanaikaisesti 2000 mg/40 mg säädellysti vapauttavaa nikotiinihappoa/laropipranttia. Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, koska myopatian ilmaantuvuus on korkeampi kiinalaista syntyperää olevilla kuin ei-kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, Inegyn ja niasiinin (nikotiinihapon) lipidejä muuntavien annosten (≥ 1 g/vrk) samanaikaista käyttöä ei suositella aasialaista syntyperää oleville potilaille.

Asipimoksi on rakenteellisesti sukua niasiinille. Vaikka asipimoksia ei ole tutkittu, toksisten lihasvaikutusten riski saattaa olla samankaltainen kuin niasiinilla.

Inegyn käyttöä amiodaronin, amlodipiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa yli 10/20 mg/vrk annoksina pitäisi välttää. HoFH-tautia sairastavilla potilailla Inegyn käyttöä lomitapidin kanssa yli 10/40 mg/vrk annoksina on vältettävä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Potilailla, jotka käyttävät Inegyn, etenkin suurempien annosten, kanssa samanaikaisesti terapeuttisia annoksia muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan sytokromi P450 3A4:ää kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara. Annettaessa Inegyä samanaikaisesti kohtalaisten sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa 2–5-kertaiseksi) kanssa, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Tiettyjen kohtalaisten sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten diltiatseemin kanssa, suurin suositeltu Inegy-annos on 10/20 mg (ks. kohta 4.2).

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n (rintasyöpäresistenssiproteiini) substraatti. BCRP:n estäjien (esim. elbasviiri ja gratsopreviiri) samanaikainen käyttö saattaa nostaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatiariskiä. Tästä syystä on harkittava simvastatiiniannoksen muuttamista, riippuen potilaalle määrätystä annoksesta. Elbasviirin ja gratsopreviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu. **Niillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävää lääkitystä, Inegy-annos ei kuitenkaan saa ylittää annosta 10/20 mg/vrk** (ks. kohta 4.5).

Inegyn tehoa ja turvallisuutta yhteiskäytössä fibraattien kanssa ei ole tutkittu. Myopatian vaara lisääntyy, kun simvastatiinia käytetään samanaikaisesti fibraattien (varsinkin gemfibrotsiilin) kanssa. Tämän vuoksi Inegyn ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3) ja Inegyn samanaikaista käyttöä muiden fibraattien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksaentsyymit

Kontrolloiduissa yhdistelmähoitotutkimuksissa, joissa etsetimibiä on annettu simvastatiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa (≥ 3 x viitearvojen yläraja) (ks. kohta 4.8).

IMPROVE-IT-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan Inegyä 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9077). 6,0 vuoden pituisen mediaanisuranta-ajan aikana peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten (≥ 3 x ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % Inegyä saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla (ks. kohta 4.8).

Kliinisessä vertailututkimuksessa, jossa yli 9000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko Inegyä 10/20 mg/vrk (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa (> 3 x viitearvojen yläraja) havaittiin Inegy-ryhmässä 0,7 prosentilla ja lumeryhmässä 0,6 prosentilla

potilaista (ks. kohta 4.8).

Maksan toimintakokeet on syytä tehdä ennen Inegy-hoidon aloittamista ja hoidon aikana aina, kun sitä pidetään kliinisesti aiheellisena. Potilaille, joiden annos on nostettu 10/80 mg:an, on syytä tehdä ylimääräinen koe ennen annoksen muuttamista, kolmen kuukauden kuluttua siitä, kun annos on nostettu 10/80 mg:an sekä määrääjain (esim. puolivuositain) ensimmäisen hoitovuoden ajan. Erityistä huomiota pitäisi kiinnittää potilaisiin, joiden seerumin transaminaasitasot nousevat. Näille potilaille pitäisi välittömästi tehdä uusintamittaukset sekä jatkossa kontrolloida arvoja tavallista useammin. Jos transaminaasiarvot jatkavat nousuaan, erityisesti, jos arvot nousevat korkeammiksi kuin kolme kertaa viitearvojen yläraja ja nousu on pysyvä, lääkehoito pitäisi lopettaa. On huomioitava, että alaniiniaminotransferaasi (ALAT) voi olla peräisin lihaksesta, joten ALAT- ja CK-arvojen kohoaminen voi olla merkki myopatiasta (ks. kohta *Myopatia/rabdomyolyyysi*).

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu harvoin fataaleja ja ei-fataaleja maksan vajaatoiminta-tapauksia statiineja, mukaan lukien simvastatiinia, käytävillä potilailla. Mikäli vakavaa kliinisesti oireilevaa maksavauriota ja/tai hyperbilirubinemiaa tai keltaisuutta esiintyy Inegy-hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi. Mikäli vaihtoehtoista syytä ei löydy, Inegy-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Inegy-valmistetta pitäisi antaa varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Maksan vajaatoiminta

Inegy-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneiden etsetimibipitoisuuksien vaikutuksia näihin potilaisiin ei tunneta (ks. kohta 5.2).

Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verengluukoosia ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverengluukoosi 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Pediatriset potilaat

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta on tutkittu heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana murrosikäisiä poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan) ja tyttöjä, joiden kuukautisten alkamisesta oli kulunut vähintään vuosi.

Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei yleisesti havaittu vaikutuksia murrosikäisten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen. Yli 33 viikkoa kestävä etsetimibihoito vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen ei kuitenkaan ole tutkittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu simvastatiinin yli 40 mg:n vuorokausiannoksiin yhdistettynä 10–17-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoidossa.

Etsetimibiä ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden potilaiden hoidossa eikä tyttöjen hoidossa ennen kuukautisten alkamista. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.8.)

Alle 17-vuotiaille potilaille annetun etsetimibihoitoon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

Fibraatit

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu (ks. yllä sekä

kohdat 4.3 ja 4.5).

Antikoagulantit

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoidoon lisätään Inegy, INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, on raportoitu ilmenneen interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Sen merkkejä voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Mikäli potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, Inegy-hoito pitää lopettaa.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä hypolaktasia (nk. Lapp hypolactasia) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useat mekanismit saattavat myötävaikuttaa yhteisvaikutusten syntymiseen HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Tiettyjen entsyymien (esim. sytokromi P450 3A4) ja/tai kuljettajaproteiinien (esim. OATP1B) toimintaa estävät lääkkeet ja rohdosvalmisteet saattavat nostaa simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia plasmassa ja lisätä myopatian/rabdomyolyyysin riskiä.

Tutustu kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden tuotetietoihin mahdollisten simvastatiiniin liittyvien yhteisvaikutusten, entsyymien ja kuljettajaproteiinien toimintaa koskevien sekä annosta ja hoito-ohjelmaa koskevien muutosten varalta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lipidipitoisuuksia alentavien lääkkeiden kanssa, jotka yksin käytettynä voivat aiheuttaa myopatiaa

Myopatian, myös rabdomyolyyysin, vaara suurenee, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti fibraattien kanssa. Tämän lisäksi simvastatiinilla on farmakokineettinen yhteisvaikutus gemfibrotsiilin kanssa, jonka seurauksena plasman simvastatiinipitoisuus suurenee (ks. alla *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset* ja kohdat 4.3 ja 4.4). Myopatiaa/rabdomyolyyysiä on raportoitu harvoin, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen ja aiheuttaa siten sappikiviä. Prekliinisessä tutkimuksessa koirilla etsetimibi suurensi sapsen kolesterolipitoisuutta sappirakossa (ks. kohta 5.3). Vaikka tämän prekliinisen löydöksen merkitystä ihmisen kannalta ei tunneta, Inegyn ja fibraattien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto suosituksista yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden määräämistä varten (lisätietoja löytyy tekstistä; ks. myös kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Lääkkeet, jotka lisäävät myopatia/rabdomyolyyysivaaraa

Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet	Lääkkeen määräämissuosituksukset
<i>Voimakkaat sytokromi P450 3A4:n estäjät, esim.:</i> Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteasiinin estäjät (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	Ei saa käyttää Inegyn kanssa
Muut fibraatit Fusidiinihappo	Ei suositella käytettäväksi Inegyn kanssa.
Niasiini (nikotiinihappo) (≥ 1 g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi Inegyn kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille.
Amiodaroni Amlodipiini Verapamiili Diltiatseemi Niasiini (≥ 1 g/vuorokausi) Elbasviiri Gratsopreviiri	Älä ylitä annosta 10/20 mg Inegyä vuorokaudessa.
Lomitapidi	Älä ylitä HoFH-potilailla annosta 10/40 mg Inegyä vuorokaudessa.
Greippimehu	Vältä greippimehun juomista Inegyn käytön aikana.

Muiden lääkkeiden vaikutukset Inegyyn

Inegy

Niasiini: 15 terveelle aikuiselle tehdyssä tutkimuksessa Inegyn käyttö (10/20 mg päivässä seitsemän päivän ajan) samanaikaisesti niasiinia sisältävien Niaspan-depottablettien (1000 mg kahden päivän ajan ja 2000 mg viiden päivän ajan vähärasvaisen aamiaisen jälkeen) kanssa suurensi hieman niasiinin (22 %) ja nikotiinivirtsahapon (19 %) AUC:n keskiarvoja. Samassa tutkimuksessa Niaspan suurensi hieman etsetimibin (9 %), etsetimibin kokonaispitoisuuden (26 %), simvastatiinin (20 %) ja simvastatiinihapon (35 %) AUC:n keskiarvoja. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty suuremmilla simvastatiiniannoksilla.

Etsetimibi

Antasidit: Antasidien samanaikainen käyttö hidasti etsetimibin imeytymistä mutta ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen. Hidastuneen imeytymisen ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää.

Kolestyramiini: Kolestyramiini pienensi etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka Inegyn lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan

(ks. kohta 4.2).

Siklosporiini: Kahdeksalle munuaisensiirtopotilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat stabiilia siklosporiiniannosta, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibiä nosti etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) toisessa tutkimuksessa etsetimibiä yksin saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (n=17) todettuihin pitoisuuksiin verrattuna. Toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilaalla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi altistuminen etsetimibin kokonaispitoisuudelle verrattuna kontrolliryhmään, joka sai etsetimibiä yksin. Kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä henkilöä, 20 mg etsetimibiä vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annetun siklosporiinin (100 mg kerta-annoksena) kanssa nosti siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli 10 %:n lasku – 51 %:n nousu), verrattuna yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta. Inegyn ja siklosporiinin yhteiskäyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Fibraatit: Samanaikaisesti annettu fenofibraatti suurensi etsetimibin kokonaispitoisuuden noin 1,5-kertaiseksi ja gemfibrotsiili 1,7-kertaiseksi. Vaikka näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä, Inegyn ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö on vasta-aiheinen, ja Inegyn ja muiden fibraattien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Simvastatiini

Simvastatiini on sytokromi P450 3A4:n substraatti. Voimakkaat sytokromi P450 3A4:n estäjät lisäävät myopatian ja rbdomyolyysin vaaraa lisäämällä HMG-CoA-reduktaasin estäjän aktiivisuutta plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Tällaisia estäjiä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasinestäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet. Itrakonatsolin samanaikainen käyttö lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle (aktiivinen beetahydroksihappometaboliitti) yli kymmenkertaiseksi. Telitromysiini lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 11-kertaiseksi.

Inegy-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasinestäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa, eikä myöskään gemfibrotsiilin, siklosporiinin ja danatsolin kanssa (ks. kohta 4.3). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, Inegy-hoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Inegy-valmistetta samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Flukonatsoli: Rbdomyolyysia on raportoitu harvoin simvastatiinin ja flukonatsolin samanaikaisen annostelun yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini: Myopatian/rbdomyolyysin vaara lisääntyy, jos Inegyn kanssa annetaan samanaikaisesti siklosporiinia; siksi yhteiskäyttö siklosporiinin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vaikka mekanismi ei olekaan täysin selvä, siklosporiinin on osoitettu suurentavan HMG-CoA-reduktaasin estäjien AUC-arvoa. Simvastatiinihapon AUC-arvon suureneminen johtuu luultavasti osittain sytokromin P450 3A4 ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinin estymisestä.

Danatsoli: Myopatian/rbdomyolyysin vaara lisääntyy, jos Inegyn kanssa annetaan samanaikaisesti danatsolia; siksi yhteiskäyttö danatsolin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Gemfibrotsiili: Gemfibrotsiili lisää simvastatiinihapon AUC-arvon 1,9-kertaiseksi mahdollisesti

estämällä glukuronidaatioreittii ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Yhteiskäyttö gemfibrotsiin kanssa on vasta-aiheinen.

Fusidiinihappo

Myopatian, mukaan lukien rbdomyolyysin, vaara voi lisääntyä systeemisen fusidiinihapon ja statiinien yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rbdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa. Samanaikainen yhteiskäyttö voi lisätä molempien aineiden pitoisuuksia plasmassa.

Jos hoito systeemisellä fusidiinihapolla on välttämätön, Inegy-hoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4.

Amiodaroni: Myopatian ja rbdomyolyysin vaara lisääntyy, jos amiodaronia annetaan samanaikaisesti simvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.4). Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa raportoitiin esiintyneen kuudella prosentilla potilaista, jotka saivat simvastatiinia 80 mg ja amiodaronia. Siksi amiodaronia samanaikaisesti käyttävien potilaiden Inegy-annos ei saisi ylittää 10/20 mg vuorokaudessa.

Kalsiuminestäjät

- *Verapamiili:*
Myopatian ja rbdomyolyysin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti verapamiilin kanssa simvastatiinia 40 mg tai 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen verapamiilin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,3-kertaiseksi, luultavasti osittain sytokromi P450 3A4:n estymisen vuoksi. Siksi verapamiilia samanaikaisesti käyttävien potilaiden Inegy-annos ei saisi ylittää 10/20 mg/vrk.
- *Diltiatseemi:*
Myopatian ja rbdomyolyysin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti diltiatseemin kanssa simvastatiinia 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen diltiatseemin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,7-kertaiseksi, luultavasti osittain sytokromi P450 3A4:n estymisen vuoksi. Siksi diltiatseemia samanaikaisesti käyttävien potilaiden Inegy-annos ei saisi ylittää 10/20 mg/vrk.
- *Amlodipiini:*
Myopatian vaara on lisääntynyt, jos potilas saa samanaikaisesti amlodipiinin kanssa simvastatiinia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen amlodipiinin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 1,6-kertaiseksi. Siksi amlodipiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden Inegy-annos ei saisi ylittää 10/20 mg/vrk.

Lomitapidi: Myopatian ja rbdomyolyysin vaara saattaa olla lisääntynyt, jos potilas saa samanaikaisesti lomitapidin kanssa simvastatiinia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Siksi HoFH-tautia sairastavien lomitapidia samanaikaisesti käyttävien potilaiden Inegy-annos ei saa ylittää 10 mg/40 mg vuorokaudessa.

Sytokromi P450 3A4:n kohtalaiset estäjät

Potilailla, jotka käyttävät Inegyn, etenkin suurempien annosten, kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan sytokromi P450 3A4:ää kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara (ks. kohta 4.4).

OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjät: Simvastatiinihappo on OATP1B1-kuljettajaproteiinin substraatti. OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa simvastatiinihapon suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa ja lisätä myopatian riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Rintasycopäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjät: BCRP:n estäjien, mukaan lukien elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa nostaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatiariskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Greippimehu: Greippimehu estää sytokromi P450 3A4:ää. Suurten greippimehumäärien (yli litra päivässä) ja simvastatiinin samanaikainen käyttö lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 7-kertaiseksi. 240 ml:n greippimehumäärän nauttiminen aamulla ja simvastatiinin ottaminen illalla lisäsi altistumisen 1,9-kertaiseksi. Greippimehun nauttimista Inegy-hoidon aikana pitäisi välttää.

Kolkisiini: Myopatiaa ja rbdomyolyysia on raportoitu kolkisiin ja simvastatiinin samanaikaisen annostelun yhteydessä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näiden potilaiden tilaa on suositeltavaa tarkkailla huolellisesti, jos he saavat tätä yhdistelmähoitoa.

Rifampisiini: Koska rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induosori, pitkäaikaista rifampisiinihoitoa (esim. tuberkuloosin hoidossa) samanaikaisesti simvastatiinin kanssa saavilla potilailla simvastatiini voi menettää tehonsa. Terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa simvastatiinin AUC-arvo pieneni 93 %, kun rifampisiinia käytettiin samanaikaisesti.

Niasiini: Myopatia-/rbdomyolyysitapauksia on havaittu, kun simvastatiinia on annettu niasiinin lipidejä muokkaavien annosten (≥ 1 g/vrk) kanssa (ks. kohta 4.4).

Inegyn vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan *Etsetimibi*

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei etsetimibi induosoi lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450 -entsyymejä. Etsetimibillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450 -entsyymien 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 tai N-asetyylitransferaasin välityksellä.

Antikoagulantit: Kahdelletoista terveelle aikuiselle miehelle tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkitsevästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu INR-arvon nousua potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoitoon oli lisätty etsetimibi (ks. kohta 4.4). Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariinantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Inegy, INR-arvoa tulisi seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Simvastatiini

Simvastatiinilla ei ole sytokromi P450 3A4:ää estävää vaikutusta. Tämän vuoksi simvastatiinin ei oleteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa, jotka metaboloituvat sytokromi P450 3A4:n kautta.

Peroraaliset antikoagulantit: Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia, toiseen hyperkolesterolemiapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20 - 40 mg/vrk lisäävän jonkin verran kumariinantikoagulanttien tehoa: protrombiiniaika raportoituna INR-arvona nousi ennen hoitoa mitatusta arvosta 1,7 arvoon 1,8 tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja arvosta 2,6 arvoon 3,4 tutkimuksessa, johon osallistui potilaita. INR-arvon nousua on raportoitu esiintyneen erittäin harvoin. Kumariinijohdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen Inegy-hoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei protrombiinijassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on todettu, se voidaan määrittää välein, joita suositellaan tavallisesti kumariinihoidossa oleville potilaille. Mikäli Inegy-annosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet on toistettava. Simvastatiinihoidon yhteydessä ei ole todettu verenvuotoja tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka eivät ole antikoagulanttihoitoa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ateroskleroosi kehittyy hitaasti ja seerumin lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttäminen raskauden

ajaksi ei juurikaan vaikuta primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään sairastumisvaaraan.

Inegy

Inegyn käyttö on kontraindikoitu raskauden aikana. Inegyn raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa. Yhdistelmähoidosta tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet toksisia vaikutuksia lisääntyvyyteen (ks. kohta 5.3).

Simvastatiini

Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Simvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Noin 200 raskautta käsittäneessä prospektiivisessä analyysissä, jossa seurattiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana simvastatiinille tai sitä läheisesti muistuttavalle HMG-CoA-reduktaasin estäjälle altistuneita sikiöitä, synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys ei kuitenkaan ollut merkitsevästi suurempi kuin väestössä yleensä. Tämä raskauksien määrä oli tilastollisesti riittävä sulkemaan pois synnynnäisten epämuodostumien 2,5-kertaisen tai sitä suuremman lisääntymisen perustasosta.

Vaikka ei ole näyttöä siitä, että synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys simvastatiinia tai sitä läheisesti muistuttavaa HMG-CoA-reduktaasin estäjää saaneiden potilaiden lapsilla eroaisi muussa väestössä todettavasta esiintyvyydestä, äidin simvastatiinihoito voi alentaa sikiön mevalonaattipitoisuutta. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Näin ollen Inegy-valmistetta ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. Inegy-hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohta 4.3).

Etsetimibi

Etsetimibin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa.

Imety

Inegyn käyttö on kontraindikoitu imetyksen aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että etsetimibi erittyy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyvätkö Inegyn vaikuttavat aineet ihmisen rintamaitoon. (Ks. kohta 4.3.)

Hedelmällisyys

Etsetimibi

Etsetimibin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Etsetimibi ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Simvastatiini

Simvastatiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Simvastatiinilla ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta on raportoitu esiintyneen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko (kliiniset tutkimukset)

Inegyn käytön (tai Inegyä vastaavan etsetimibin ja simvastatiinin yhteiskäytön) turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui noin 12 000 potilasta.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukana yksittäiset tapaukset.

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin Inegyä saaneilla potilailla (n = 2404) ja niitä esiintyi enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla (n = 1340).

Inegyä saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Tutkimukset	Suurentunut ALAT- ja/tai ASAT-arvo, suurentunut veren kreatiinikinaasi	Yleinen
	lisääntynyt veren bilirubiini, kohonnut veren virtsahappopitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli-transferaasiarvo, suurentunut INR-arvo, proteiinia virtsassa, painon aleneminen	Melko harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, päänsärky	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, vatsavaivat, ylävatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	kutina, ihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	nivelsärky, lihaskouristukset, lihasheikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä epämukava tunne, niskasärky, raajasärky	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	heikkous, väsymys, huonovointisuus, perifeerinen edeema	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	unihäiriöt	Melko harvinainen

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin Inegyä saaneilla potilailla (n = 9595) ja niitä esiintyi enemmän kuin pelkästään statiineja saaneilla potilailla (n = 8883).

Inegyä saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän kuin statiineja saaneilla potilailla		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Tutkimukset	Suurentunut ALAT- ja/tai ASAT-arvo	Yleinen
	lisääntynyt veren bilirubiini, suurentunut veren kreatiinikinaasi, suurentunut gammaglutamyyli-transferaasiarvo	Melko harvinainen
Hermosto	päänsärky, parestesiat	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsan turvotus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, ilmavaivat, gastroesofageaalinen refluktiauti, oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	lihassärky	Yleinen
	nivelsärky, selkäsärky, lihaskouristukset, lihasheikkous, lihas- ja luustokipu, raajasärky	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	heikkous, rintakipu, väsymys, perifeerinen edeema	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	Melko harvinainen

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia nuoria (10–17-vuotiaita) potilaita (n = 248), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ($\geq 3x$ viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 prosentilla (4 potilaalla) etsetimibiä/simvastatiinia saaneista ja 2 prosentilla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiinikinaasiarvojen ($\geq 10x$ ULN) osalta vastaavat luvut olivat 2 % (2 potilasta) ja 0 %. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

Tämä tutkimus ei soveltunut lääkkeiden harvinaisten haittavaikutusten arviointiin.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma IMPROVE-IT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) johon osallistui 18 144 joko Inegyä 10/40 mg saanutta potilasta (n = 9067, joista 6 %:lla annos suurennettiin 10/80 mg:aan Inegyä) tai simvastatiinia 40 mg saanutta potilasta (n = 9077, joista 27 %:lla annos suurennettiin 80 mg:aan simvastatiinia), turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan aikana. Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti 10,6 % potilaista, jotka saivat Inegyä, ja 10,1 % potilaista, jotka saivat simvastatiinia. Myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % Inegyä saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN. Rabdomyolysin ilmaantuvuus oli 0,1 % Inegyä saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolysi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN ja < 10 kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli $\geq 10\ 000$ IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta. Peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten ($\geq 3 \times$ ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % Inegyä saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla (ks. kohta 4.4). Sappirakkoon liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,1 %:lla Inegyä saaneilla ja 3,5 %:lla simvastatiinia saaneilla potilailla. Kolekystektomiasta johtuneiden sairaalahoitajaksojen ilmaantuvuus oli 1,5 % kummassakin hoitoryhmässä. Syöpä (määriteltiin miksi tahansa uudeksi pahanlaatuisuudeksi) todettiin tutkimuksen aikana 9,4 %:lla Inegyä saaneista potilaista ja 9,5 %:lla simvastatiinia saaneista potilaista.

Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat

SHARP-tutkimuksessa (the Study of Heart and Renal Protection) (ks. kohta 5.1), jossa yli 9000 potilaalle annettiin joko Inegyä 10/20 mg/vrk (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620), turvallisuusprofiilit olivat vertailukelpoiset keskimäärin 4,9 vuotta (mediaani) kestäneen seurannan aikana. Tässä tutkimuksessa rekisteröitiin vain vakavat haittatapahtumat ja mistä tahansa haittatapahtumasta johtuneet hoidon keskeyttämiset. Haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet olivat vertailukelpoiset (10,4 % Inegy-ryhmässä ja 9,8 % lumeryhmässä). Myopatian/rabdomyolysin ilmaantuvuus oli Inegy-hoitoa saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä 0,1 %. Transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ($> 3 \times$ viitearvojen yläraja) havaittiin 0,7 prosentilla Inegy-ryhmän ja 0,6 prosentilla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.4). Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä etukäteen määritellyissä haittatapahtumissa, joita olivat syöpä (9,4 % Inegy-ryhmässä ja 9,5 % lumeryhmässä), maksatulehdus, kolekystektomia tai sappikivien komplikaatiot tai haimatulehdus.

Tutkimukset

Yhdistelmähoitotutkimuksissa kliinisesti merkitsevää seerumin transaminaasiarvojen nousua (ALAT ja/tai ASAT $\geq 3 \times$ viitearvojen yläraja, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi 1,7 %:lla Inegy-valmistetta saaneista potilaista. Nämä muutokset olivat yleensä oireettomia eikä niihin liittynyt kolestaasia, ja arvot palautuivat lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa. (Ks. kohta 4.4.)

Kliinisesti merkitsevää kreatiinikinaasiarvon (CK) nousua ($\geq 10 \times$ viitearvojen yläraja) esiintyi 0,2 %:lla Inegy-valmistetta saaneista potilaista.

Kliininen käyttö

Lisäksi on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia Inegyn kliinisen käytön aikana tai kliinisissä

tutkimuksissa tai jomman kumman vaikuttavan aineen tultua kliiniseen käyttöön.

Veri ja imukudos: trombosytopenia, anemia

Hermosto: perifeerinen neuropatia, muistin heikkeneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: yskä, hengenahdistus, interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö: ummetus, pankreatiitti, gastriitti

Iho ja ihonalainen kudos: alopesia, erythema multiforme, ihottuma, nokkosihottuma, angioedeema

Immuunijärjestelmä: yliherkkyysoireyhtymät, anafylaksi (hyvin harvinainen)

Luusto, lihakset ja sidekudos: lihaskrampit, myopatia* (mukaan lukien myosiitti), rhabdomyolyyysi, johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), tendinopatia, myös revähtymän komplisoima, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM) (yleisyys tuntematon)**

* Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa ilmaantui yleisemmin potilaille, jotka saivat simvastatiinia 80 mg/vrk (1,0 %) verrattuna potilaisiin, jotka saivat simvastatiinia 20 mg/vrk (0,02 %) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

** Hyvin harvoin on raportoitu immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM), joka on joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenevä autoimmuunimyopatia. Kliinisesti IMNM:lle tunnusomaista ovat: pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja kohonnut seerumin kreatiinikinaasiarvo, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta; lihasbiopsiassa todettava nekrotisoiva myopatia ilman merkittävää tulehdusta; paraneminen immunosuppressiivisilla aineilla (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitseminen: heikentynyt ruokahalu

Verisuonisto: kuumat aallot, hypertensio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: kipu

Maksa ja sappi: maksatulehdus/keltaisuus, fataali ja ei-fataali maksan vajaatoiminta, sappikivitauti, sappirakkotulehdus

Sukupuolielimet ja rinnat: erektiohäiriö

Psykkiset häiriöt: depressio, unettomuus

Harvoin on raportoitu myös ilmeistä yliherkkyysoireyhtymää, johon on liittynyt joitakin seuraavista oireista: angioedeema, lupustyypinen oireyhtymä, polymyalgia rheumatica, dermatomyosiitti, vaskuliitti, trombosytopenia, eosinofilia, laskon kohoaminen, niveltulehdus ja -särky, urtikaria, valoyliherkkyys, kuume, punoitus, hengenahdistus ja sairauden tunne.

Tutkimukset: kohonnut alkalinen fosfataasi, epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa.

HbA1c- ja paastoverengluukoosipitoisuuksien nousua on raportoitu statiineilla, mukaan lukien simvastatiinilla.

Kognitiivisten toimintojen heikentymistä (esimerkiksi muistin menetys, muistamattomuus, amnesia, muistin heikentyminen, sekavuus) on raportoitu harvoin markkinoilletulon jälkeen statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä. Tapaukset luokiteltiin yleensä ei-vakaviksi ja oireet hävisivät statiinin käytön lopettamisen jälkeen. Oireiden alkamisajankohta (1 päivä–vuosia) sekä oireiden

häviämisaikajankohda (mediaani 3 viikkoa) vaihtelivat.

Lisäksi seuraavia haittatapahtumia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- Unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- Seksuaalitoimintojen häiriöt
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverengluukoosi $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Inegy

Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Hiirillä ja rotilla tehdyissä peroraalista akuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa etsetimibi (1000 mg/kg) ja simvastatiini (1000 mg/kg) olivat hyvin siedettyjä. Eläimissä ei havaittu kliinisiä merkkejä toksisuudesta. Arvioitu peroraalinen LD₅₀ molemmille eläinlajeille oli ≥ 1000 mg/kg etsetimibiä ja ≥ 1000 mg/kg simvastatiinia.

Etsetimibi

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle koehenkilölle 50 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan tai 18 primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle 40 mg/vrk enintään 56 vuorokauden ajan. Vain muutamia yliannostustapauksia on raportoitu ja useimpiin niistä ei liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia, kun etsetimibiä annettiin peroraalisina kerta-annoksina rotille ja hiirille 5000 mg/kg ja koirille 3000 mg/kg.

Simvastatiini

Muutamia yliannostustapauksia on toistaiseksi raportoitu; suurin käytetty annos oli 3,6 g. Kaikki potilaat selviytyivät ilman seuraamuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja muiden lipidejä muuntavien lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BA02

Inegy (etsetimibi/simvastatiini) on veren lipidiarvoja alentava lääke, joka estää selektiivisesti kolesterolin ja vastaavien kasvisterolien imeytymistä suolistosta sekä estää elimistössä syntyvän kolesterolin synteesiä.

Vaikutusmekanismi

Inegy

Plasman kolesteroli on peräisin suolistosta imeytyneestä ja elimistön tuottamasta kolesterolistä. Inegy sisältää etsetimibiä ja simvastatiinia, kahta veren lipidipitoisuuksia pienentävää lääkeainetta, joilla on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit. Inegy vähentää kohonnutta kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apoB-, triglyseridi- ja non-HDL-kolesterolipitoisuutta ja lisää HDL-kolesterolipitoisuutta nk. kaksoiseston eli kolesterolin imeytymistä ja kolesterolisynteesiä estävän vaikutuksensa kautta.

Etsetimibi

Etsetimibi estää kolesterolin imeytymistä suolistosta. Etsetimibi on tehokas suun kautta annettuna, ja sen vaikutusmekanismi poikkeaa muiden kolesterolia alentavien lääkeaineryhmien (esim. statiinien, sappihappoja sitovien aineiden [resiinien], fibraattijohdosten ja kasvistanolien) vaikutusmekanismeista. Etsetimibin vaikutuskohde molekyyalitasolla on sterolien kuljettaja, Niemann-Pick C1 Like 1(NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytosterolien imeytymisestä suolistossa.

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää siten suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan; statiinit vähentävät kolesterolin synteesiä maksassa ja yhdessä nämä erilliset mekanismit täydentävät toistensa kolesterolia alentavaa vaikutusta. Kaksi viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 18 hyperkolesterolemiapotilasta, etsetimibi vähensi kolesterolin imeytymistä suolistosta 54 % plaseboon verrattuna.

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa. Etsetimibi esti ¹⁴C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

Simvastatiini

Suun kautta otettu inaktiivisessa laktonimuodossa oleva simvastatiini hydrolysoituu maksassa vastaavaksi aktiiviseksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin (3-hydroksi-3-metyylliglutaryyli-koentsyymi A -reduktaasin) estäjä. Tämä entsyymi katalysoi varhaista, kokonaisreaktion nopeutta rajoittavaa vaihetta kolesterolin synteesissä, HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi.

Simvastatiinin on osoitettu pienentävän sekä normaalia että kohonnutta LDL-kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL-proteiinista ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL-reseptoriin. Simvastatiinin oletetaan alentavan LDL-kolesterolia vähentämällä VLDL-kolesterolipitoisuutta sekä indusoimalla LDL-reseptoria, mikä johtaa LDL-kolesterolin tuotannon vähenemiseen ja poistumisen lisääntymiseen. Myös apoB:n pitoisuus vähenee huomattavasti simvastatiinihoidon aikana. Lisäksi simvastatiini suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta kohtalaisesti ja laskee plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena kokonaiskolesterolin suhde HDL-kolesteroliin ja LDL-kolesterolin suhde HDL-kolesteroliin pienenevät.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Inegy vähensi merkittävästi hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apoB-, triglyseridi- sekä non-HDL-kolesterolipitoisuutta ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

Inegyn on osoitettu vähentävän merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia sepelvaltimotautipotilailla, joilla on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) oli satunnaistettu, kaksoisokkoutettu, aktiivikontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui

18 144 potilasta, jotka otettiin mukaan tutkimukseen 10 päivän kuluessa sairaalaanotosta äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (joko äkillisen sydäninfarktin tai epästabiliin angina pectoriksen) vuoksi. Potilaiden LDL-kolesteroli oli $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) heidän tullessaan sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi, jos he eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä, tai $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl), jos he käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä. Kaikki potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg (n = 9077), ja seuranta-ajan mediaani oli 6,0 vuotta.

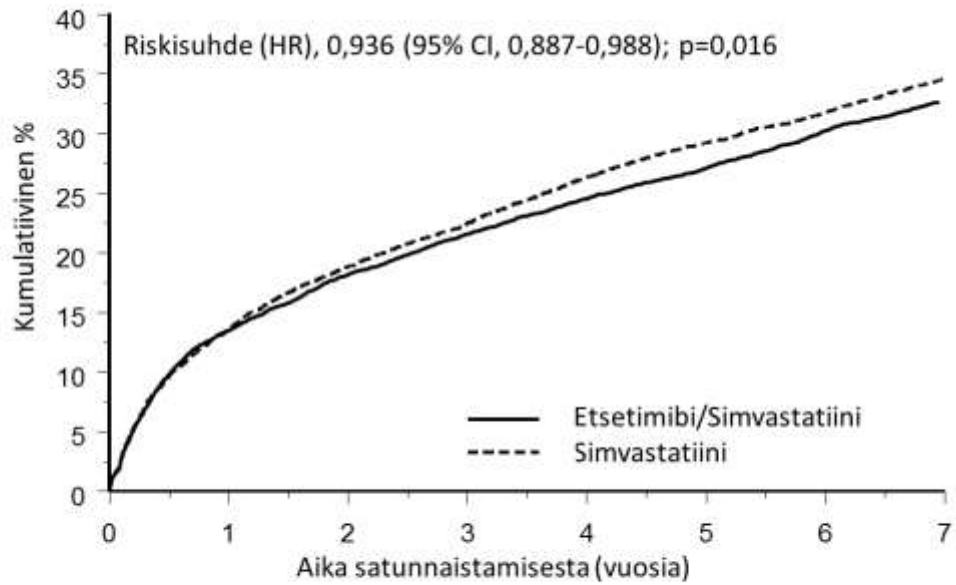
Potilaat olivat iältään keskimäärin 63,6 vuotta; 76 % oli miehiä, 84 % oli valkoihoisia ja 27 %:lla oli diabetes. Keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo tutkimuksen mukaanottokriteerin täyttymishetkellä oli 2,1 mmol/l (80 mg/dl) potilailla, jotka käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 6390), ja 2,6 mmol/l (101 mg/dl) potilailla, jotka eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 11 594). 34 % potilaista sai statiinihoitoa ennen sairaalaanottoa tutkimuksen mukaanottokriteerinä olleen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi. Yhden vuoden kohdalla hoitoa jatkaneiden potilaiden keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo oli 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) Inegyä saaneiden ryhmässä ja 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä. Yleensä rasva-arvot saatiin potilailta, jotka jatkoivat tutkimushoitoa.

Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistelmä, joka muodostui kardiovaskulaarikuolemasta, merkittävästä sepelvaltimotapahtumasta (määriteltiin kuolemaan johtamattomaksi sydäninfarktiksi, dokumentoiduksi sairaalahoitoa vaativaksi epästabiliiksi angina pectorikseksi tai miksi tahansa sepelvaltimon revaskularisaatiotoimenpiteeksi, joka tehdään vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen) ja kuolemaan johtamattomasta aivohalvauksesta. Tutkimus osoitti, että Inegy-hoito tuotti lisähyötyä ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan eli kardiovaskulaarikuoleman, merkittävän sepelvaltimotapahtuman ja kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen vähentämisen suhteen verrattuna pelkkään simvastatiiniin (riskin suhteellinen vähenemä 6,4 %, p = 0,016). Ensisijainen päätetapahtuma todettiin 2572:lla 9067 potilaasta (7 vuoden Kaplan-Meier-luku [KM] 32,72 %) Inegyä saaneiden ryhmässä ja 2742:lla 9077 potilaasta (7 vuoden KM-luku oli 34,67 %) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä (ks. kuva 1 ja taulukko 1). Kokonaiskuolleisuus säilyi muuttumattomana tässä korkean riskin ryhmässä (ks. taulukko 1).

Kokonaishyöty oli nähtävissä aivohalvausten suhteen; kuitenkin todettiin pieni ei-merkittävä hemorragisten aivohalvausten määrän suureneminen etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 1). Hemorragisen aivohalvauksen riskiä ei ole arvioitu pitkällä aikavälillä, kun etsetimibiä annetaan yhtäaikaaisesti tehokkaamman statiinin kanssa.

Etsetimibi/simvastatiini-yhdistelmähoidon vaikutus oli yleensä yhdenmukainen kokonaistulosten kanssa useissa alaryhmissä, jotka perustuivat mm. sukupuoleen, ikään, rotuun, aiemmin todettuun diabetekseen, lähtötilanteen rasva-arvoihin, aiempaan statiinihoitoon, aiemmin sairastettuun aivohalvaukseen ja hypertensioon.

Kuva 1: Inegyn vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttujaan, joka oli kardiovaskulaarikuolema, merkittävä sepelvaltimotapahtuma tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus



Tutkittavat henkilöt	0	1	2	3	4	5	6	7
Etsetimibi/Simvastatiini	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatiini	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Taulukko 1
Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat hoitoryhmittäin IMPROVE-IT-tutkimuksen kaikkien satunnaistettujen potilaiden osalta

Tulos	Inegy 10/40 mg ^a (N = 9067)		Simvastatiini 40 mg ^b (N = 9077)		Riskisuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Ensisijainen tehon yhdistelmäpäätemuuttuja						
(kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Toissijaiset tehon yhdistelmäpäätemuuttajat						
Sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolema (kaikki syyt)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatio, kuolemaan johtamaton aivohalvaus	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan osatekijät ja valikoidut tehon päätemuuttajat (mainittujen tapahtumien ensimmäiset ilmenemiset milloin tahansa)						
Kardiovaskulaarikuolema	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma:						
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Kuolemaan johtamaton aivohalvaus	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Kaikki sydäninfarktit (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Kaikki aivohalvaukset (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ei-hemorraginen aivohalvaus ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorraginen aivohalvaus	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Kuolema mistä tahansa syystä	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 %:lla potilaista annos suurennettiin etsetimibiin/simvastatiiniin 10/80 mg.

^b 27 %:lla potilaista annos suurennettiin simvastatiiniin 80 mg.

^c Kaplan-Meier-estimaatti 7 vuoden kohdalla.

^d sisältää iskeemisen aivohalvauksen tai määrittelemättömän tyypin aivohalvauksen.

Primaarinen hyperkolesterolemia

Kahdeksan viikon plasebokontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 240 hyperkolesterolemiapotilasta, jotka saivat pelkkää simvastatiinia ja jotka eivät olleet saavuttaneet NCEP-suosituksen (National Cholesterol Education Program) mukaista LDL-kolesterolin tavoitearvoa (lähtötilanteesta riippuen 2,6–4,1 mmol/l [100–160 mg/dl]). Näille potilaille annettiin satunnaistetusti joko etsetimibiä 10 mg tai plaseboa aikaisemman simvastatiinihoidon lisäksi. Niistä simvastatiinia saaneista potilaista, joiden LDL-kolesteroli ei ollut tavoitetasolla tutkimuksen alkaessa (~80 %),

merkitsevästi useampi etsetimibi + simvastatiiniryhmään (76 %) kuin plasebo + simvastatiiniryhmään (21,5 %) satunnaistetuista potilaista saavutti LDL-kolesterolin tavoitetason tutkimuksen päättyessä.

Vastaavat LDL-kolesterolin pitoisuuden muutokset olivat merkitsevästi erilaisia (etsetimibi + simvastatiini -27 % ja plasebo + simvastatiini -3 %). Etsetimibi + simvastatiini vähensi myös merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta plaseboon + simvastatiiniin verrattuna.

24 viikon kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 214 aikuistyyppin diabetesta sairastavaa potilasta, jotka olivat saaneet tiatsolidiinidioneja (rosiglitatsonia tai pioglitatsonia) vähintään kolmen kuukauden ajan ja simvastatiinia 20 mg:n annoksina vähintään kuuden viikon ajan ja joiden LDL-kolesteroliarvo oli keskimäärin 2,4 mmol/l (93 mg/dl). Heille annettiin satunnaistetusti joko simvastatiinia 40 mg:n annoksina tai yhdistelmähoitona Inegyn vaikuttavia aineita samassa suhteessa kuin Inegy 10 mg/20 mg -valmisteessa. Kun lähtökohtana oli 20 mg:n simvastatiiniannoksen aikaansaama lipidiarvojen aleneminen, Inegy 10 mg/20 mg lisäsi tätä alenemista merkitsevästi enemmän kuin simvastatiiniannoksen kaksinkertaistaminen 40 mg:an: LDL-kolesteroli: Inegy -21 %, simvastatiini 40 mg 0 %, kokonaiskolesteroli: -14 % ja -1 %, ApoB: -14 % ja -2 % ja non-HDL-kolesteroli: -20 % ja -2 %. HDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvojen osalta ryhmät eivät poikenneet toisistaan merkitsevästi. Käytetty tiatsolidiinidionityyppi ei vaikuttanut tuloksiin.

Inegyn eri annosvahvuuksien (10/10–10/80 mg/vuorokaudessa) teho osoitettiin 12 viikon kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa oli mukana kaikki Inegyn saatavilla olevat annokset ja kaikki simvastatiinin olennaiset annokset. Kun kaikkia Inegy-valmistetta saaneita potilaita verrattiin kaikkiin simvastatiinia saaneisiin potilaisiin, todettiin, että Inegy vähensi merkitsevästi kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridejä (ks. taulukko 2) sekä ApoB-arvoa (-42 % ja -29 %), non-HDL-kolesterolia (-49 % ja -34 %) ja C-reaktiivista proteiinia (-33 % ja -9 %). Inegyn vaikutus HDL-kolesteroliin oli sama kuin simvastatiinin. Jatkoanalyysi osoitti, että Inegy lisäsi HDL-kolesterolia merkitsevästi enemmän kuin plasebo.

Taulukko 2
INEGYn vaikutus primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavissa potilaissa
(Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötasosta, jossa ei hoitoa^b)

Hoito (Vuorokausiannos)	N	Kokonais- kolesteroli	LDL- kolesterol i	HDL- kolesterol i	Triglyseri- dit ^a
Yhdistetyt tiedot (Kaikki INEGY- annokset) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Yhdistetyt tiedot (Kaikki simvastatiiniannokset) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Etsetimibi 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Plasebo	93	+2	+3	+2	-2
INEGY annoksittain					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatiini annoksittain					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Triglyseridit, prosentuaalinen muutos lähtötasosta, mediaani

^b Lähtötaso – ei lipidejä alentavaa lääkitystä

^c INEGY annokset yhdistettynä (10/10–10/80) vähensivät merkitsevästi kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridejä verrattuna simvastatiiniin, ja lisäsivät merkitsevästi HDL-kolesterolia verrattuna plaseboon.

Toisessa asetelmaltaan samankaltaisessa tutkimuksessa tulokset olivat kaikkien lipidiparametrien osalta yhdenmukaiset. Näiden kahden tutkimuksen yhdistetty analyysi osoitti, että Inegy-hoidon lipidivaste oli samanlainen riippumatta siitä, oliko triglyseridiarvo yli vai alle 2,3 mmol/l (200 mg/dl).

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville 720 potilaalle annettiin satunnaistetusti joko yhdistelmähoitona etsetimibiä 10 mg ja simvastatiinia 80 mg (n = 357) tai simvastatiinia 80 mg yksinään (n = 363) kahden vuoden ajan. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoiton vaikutusta kaulavaltimon seinämäpaksuuteen (intima-media thickness, IMT) pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Tämän korvikemuuttujan vaikutusta sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole toistaiseksi osoitettu.

Ensisijainen päätemuuttuja oli kaulavaltimon kaikkien kuuden segmentin seinämäpaksuuksien keskiarvon muutos, eikä siinä havaittu merkitsevää eroa (p = 0,29) kahden hoitoryhmän välillä kaikukuvauksella (B-moodi) mitattuna. Kaulavaltimon seinämäpaksuus suureni etsetimibiä 10 mg ja simvastatiinia 80 mg saaneessa ryhmässä 0,0111 mm ja pelkkää simvastatiinia 80 mg saaneessa ryhmässä 0,0058 mm kaksi vuotta kestäneen tutkimusjakson aikana (kaulavaltimon seinämäpaksuuden keskiarvo oli lähtötilanteessa yhdistelmähoitoryhmässä 0,68 mm ja pelkkää simvastatiinia saaneessa ryhmässä 0,69 mm).

Etsetimibin (10 mg) ja simvastatiinin (80 mg) yhdistelmähoito pienensi LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta merkitsevästi enemmän kuin simvastatiini (80 mg) yksinään. HDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen nousu oli molemmissa hoitoryhmissä samansuuruinen. Yhdessä simvastatiinin (80 mg) kanssa annetun etsetimibin (10 mg) raportoidut haittavaikutukset vastasivat etsetimibin tunnettua turvallisuusprofiilia.

Inegy sisältää simvastatiinia. Kahdessa laajassa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, 4S-tutkimuksessa (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 20-40 mg; n = 4444 potilasta) ja HPS-tutkimuksessa (Heart Protection Study, 40 mg; n = 20 536 potilasta), arvioitiin simvastatiinihoidon vaikutuksia potilaisiin, joilla sepelvaltimoperäisten tapahtumien vaara oli suuri sepelvaltimotaudin, diabeteksen, perifeerisen verisuonisairauden tai aikaisemman aivohalvauksen tai muun aivoverisuonisairauden vuoksi. Simvastatiinin todettiin pienentävän kokonaiskuolleisuuden vaaraa vähentämällä sepelvaltimotautikuolemia, ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten vaaraa sekä sepelvaltimoiden revaskularisaatioiden ja muiden revaskularisaatioimenpiteiden tarvetta.

SEARCH-tutkimuksessa (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), johon osallistui 12 064 aiemmin sydäninfarktin sairastanutta potilasta (keskimääräinen seuranta-aika 6,7 vuotta), arvioitiin 80 mg:n ja 20 mg:n simvastatiiniannosten vaikutusta merkittäviin verisuonitautitapahtumiin (major vascular events, MVE, joita olivat kuolemaan johtava sepelvaltimotauti, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve, kuolemaan johtamaton tai kuolemaan johtava aivohalvaus tai perifeeristen suonten revaskularisaation tarve). Merkitseviä eroja merkittävien verisuonitautitapahtumien ilmaantumisessa ei havaittu näiden kahden hoitoryhmän välillä; simvastatiini 20 mg (n=1553; 25,7 %) vs. simvastatiini 80 mg (n=1477; 24,5 %; riskisuhde 0,94; 95 % luottamusväli (CI): 0,88 - 1,01. Tutkimuksen aikana ryhmien välinen absoluuttinen ero LDL-kolesterolissa oli $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Turvallisuusprofiilit olivat hoitoryhmissä samankaltaiset, mutta myopatian ilmaantuvuus oli noin 1,0 % simvastatiiniannoksella 80 mg/vrk, kun se annoksella 20 mg/vrk oli 0,02 %. Noin puolet myopatiatapauksista ilmaantui ensimmäisen hoitovuoden aikana. Myopatian ilmaantuvuus seuraavien hoitovuosien aikana oli noin 0,1 %.

Pediatriset potilaat

Kontrolloituun kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavia 10–17-vuotiaita (keski-ikä 14,2 vuotta) potilaita, joista 142 oli poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksella) ja 106 tyttöjä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa 4,1–10,4 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko etsetimibiä 10 mg yhdessä simvastatiinin (10, 20 tai 40 mg) kanssa tai simvastatiinia (10, 20 tai 40 mg) yksinään 6 viikon ajan, etsetimibiä yhdessä simvastatiinin 40 mg kanssa tai simvastatiinia 40 mg yksinään seuraavien 27 viikon ajan ja sen jälkeen avoimessa jatkotutkimuksessa etsetimibiä yhdessä simvastatiinin (10 mg, 20 mg tai 40 mg) kanssa 20 viikon ajan.

Viikolla 6 etsetimibin ja simvastatiinin (kaikki annokset) yhdistelmähoito oli laskenut merkitsevästi seuraavia arvoja pelkkään simvastatiiniin (kaikki annokset) verrattuna: kokonaiskolesteroli (etsetimibi+simvastatiini 38 %, simvastatiini 26 %), LDL-kolesteroli (49 %, 34 %), apoB (39 %, 27 %) ja non-HDL-kolesteroli (47 %, 33 %). Näiden kahden hoitoryhmän tulokset olivat samanlaiset triglyseridi- ja HDL-kolesteroliarvojen osalta (triglyseridi -17 % ja -12 % ja HDL-kolesteroli +7 % ja +6 %). Viikon 33 tulokset vastasivat viikon 6 tuloksia, ja NCEP:n ja AAP:n (American Academy of Pediatrics) suositusten mukaisen LDL-kolesterolin tavoitearvon (< 2,8 mmol/l (110 mg/dl)) saavutti merkitsevästi suurempi osa etsetimibin ja simvastatiinin 40 mg yhdistelmähoitoa saaneista (62 %) kuin pelkkää simvastatiinia 40 mg saaneista (25 %) potilasta. Vaikutukset veren rasva-arvoihin säilyivät viikkoon 53 eli avoimen jatkotutkimuksen loppuun asti.

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu simvastatiinin yli 40 mg:n vuorokausiannoksiin yhdistettynä 10–17-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa. Alle 17-vuotiaille potilaille annetun etsetimibihoitoon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole

tutkittu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Inegy-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa hyperkolesterolemiassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

Satunnaistettuun 12 viikon kaksoissokkotutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli kliinisesti ja/tai genotyyppin perusteella diagnosoitu homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Tiedot analysoitiin niiden potilaiden alaryhmässä (n = 14), jotka saivat lähtötilanteessa simvastatiinia 40 mg:n annoksina. Kun simvastatiiniannos nostettiin 40 mg:sta 80 mg:aan (n = 5), LDL-kolesteroliarvo aleni 13 % lähtöarvosta eli 40 mg:n simvastatiiniannoksen aikana mitatusta arvosta. Esetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoito Inegy-valmistetta vastaavina annoksina (10 mg/40 mg ja 10 mg/80 mg, yhdistetyt tulokset, n = 9) alensi LDL-kolesterolia 23 % lähtöarvosta eli 40 mg:n simvastatiiniannoksen aikana mitatusta arvosta. Kun etsetimibiä ja simvastatiinia annettiin Inegy 10 mg/80 mg -valmisteen sisältäminä määrinä (n = 5), LDL-kolesteroli väheni 29 % lähtöarvosta eli 40 mg:n simvastatiiniannoksen aikana mitatusta arvosta.

Kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden merkittävien verisuonitautitapahtumien ehkäisy SHARP-tutkimus (The Study of Heart and Renal Protection) oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus, jossa oli mukana 9438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli dialyysihoidossa tutkimuksen alkaessa. Inegy 10/20 -ryhmässä oli yhteensä 4650 potilasta ja lumeryhmässä 4620 potilasta, ja seuranta-ajan pituus oli keskimäärin 4,9 vuotta (mediaani). Potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, ja 63 % oli miehiä ja 72 % valkoihoisia. Diabetesta sairasti 23 % potilaista, ja arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli keskimäärin 26,5 ml/min/1,73 m² (keskiarvo) potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa. Rasva-arvot eivät olleet hyväksymiskriteeri. LDL-kolesteroliarvojen keskiarvo oli lähtötilanteessa 2,8 mmol/l (108 mg/dl). Vuoden kuluttua, kun mukana olivat myös potilaat, jotka eivät enää käyttäneet tutkimuslääkettä, LDL-kolesteroli oli laskenut 26 % pelkkää simvastatiinia 20 mg saaneessa ryhmässä ja 38 % Inegyä 10/20 mg saaneessa ryhmässä lumeryhmään verrattuna.

SHARP-tutkimuksen tutkimussuunnitelman mukainen ensisijainen vertailu oli hoitoaikaeseen perustuva (*intention-to-treat*) analyysi ”merkittävistä verisuonitautitapahtumista” (*major vascular events*, MVE, joita olivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti tai sydänkuolema, aivohalvaus tai mikä tahansa revaskularisaatiotoimenpide) vain niistä potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu Inegy-ryhmään (n = 4193) tai lumeryhmään (n = 4191). Toissijaisissa analyyseissä analysoitiin sama tapahtumien yhdistelmä Inegy-ryhmään (n = 4650) tai lumeryhmään (n = 4620) (tutkimuksen lähtötilanteessa tai vuoden kuluttua) satunnaistetussa koko kohortissa, sekä tämän yhdistelmän eri osatekijät.

Ensisijaisen pääteemuuttujan analyysi osoitti, että Inegy vähensi merkittävien verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi (tapahtumia todettiin 749 potilaalla lumeryhmässä ja 639 potilaalla Inegy-ryhmässä), ja suhteellinen riskin väheneminen oli 16 % (p = 0,001).

Tässä tutkimusasetelmassa ei kuitenkaan voitu erikseen arvioida etsetimibin osuutta yksittäisenä komponenttina merkittävien verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi pienentäneessä tehossa kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla.

Taulukossa 3 on esitetty merkittävien verisuonitautitapahtumien yksittäiset osatekijät kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Inegy pienensi merkittävästi aivohalvauksen ja revaskularisaatioiden riskiä, ja kuolemaan johtamattomien sydäninfarktien ja sydänkuolemien määrässä todettiin numeerisia eroja Inegyyn hyväksi, mutta erot eivät olleet merkitseviä.

Taulukko 3
Merkittävät verisuonitautitapahtumat hoitoryhmittäin kaikilla satunnaistetuilla potilailla SHARP-tutkimuksessa^a

Tapahtuma	Inegy 10/20 (N = 4650)	Lume (N = 4620)	Riskisuhde (RR) (95 % CI)	p-arvo
Merkittävät verisuonitautitapahtumat	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77–0,94)	0,001
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66–1,05)	0,12
Sydänkuolema	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78–1,10)	0,38
Aivohalvaus	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66–0,99)	0,038
Muu kuin aivoverenvuodosta johtuva aivohalvaus	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60–0,94)	0,011
Aivoverenvuodosta johtuva aivohalvaus	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78–1,86)	0,40
Mikä tahansa revaskularisaatio	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68–0,93)	0,004
Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002

^a Hoitoaikaeseen perustuva (*intention-to-treat*) analyysi kaikista SHARP-potilaista, jotka satunnaistettiin Inegy- tai lumeryhmään joko lähtötilanteessa tai 1 vuoden kuluttua.

^b Merkittäviin ateroskleroottisiin tapahtumiin (*major atherosclerotic events*, MAE) kuuluivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimokuolema, muu kuin aivoverenvuodosta johtuva aivohalvaus ja mikä tahansa revaskularisaatio.

Inegy aikaansaama LDL-kolesterolin absoluuttinen lasku oli pienempi potilailla, joilla oli alhaisempi LDL-kolesterolin lähtötaso (< 2,5 mmol/l), ja potilailla, jotka olivat dialyysihoidossa lähtötilanteessa, kuin muilla potilailla, ja vastaava riskin pieneneminen oli heikompi näissä kahdessa ryhmässä.

Aorttastenoosi

SEAS-tutkimus (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) oli kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 1873 potilasta, joilla oli oireeton aorttastenoosi (AS) ja joiden dopplerkuvausella mitattu aortan huippuvirtausnopeus oli 2,5–4,0 m/s. Tutkimus kesti keskimäärin 4,4 vuotta (mediaani). Tutkimukseen hyväksyttiin vain potilaat, joiden ei katsottu tarvitsevan statiinihoitoa ateroskleroottisen sydän- ja verisuonisairauden riskin pienentämiseksi. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1 plaseboa tai etsetimibin (10 mg/vrk) ja simvastatiinin (40 mg/vrk) yhdistelmähoitoa saavaan ryhmään.

Ensisijainen päätemuuttuja oli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien yhdistetty määrä. Näihin kuuluivat sydän- ja verisuonikuolema, aorttakeinoläppäleikkaus, aorttastenoosin etenemisestä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, sepelvaltimoiden pallolaajennushoito, epästabiliista angina pectoriksesta johtuva sairaalahoido ja ei-hemorraginen aivohalvaus. Tärkeimpiä toissijaisia päätemuuttujia olivat yhdistelmät ensisijaisen päätemuuttujan tapahtumaluokkien alaryhmistä.

Etsetimibi-simvastatiinihoito (10/40 mg) ei pienentänyt merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkitsevästi plaseboon verrattuna. Ensisijainen lopputulosmuuttuja esiintyi 333 potilaalla (35,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 355 potilaalla (38,2 %) plaseboryhmässä (riskisuhde etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,83–1,12; p = 0,59). Aorttakeinoläppä asennettiin 267 potilaalle (28,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 278 potilaalle (29,9 %)

plaseboryhmässä (riskisuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,18; $p = 0,97$). Iskeemisiä sydän- ja verisuonitapahtumia esiintyi vähemmän etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ($n = 148$) kuin plaseboryhmässä ($n = 187$) (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,97; $p = 0,02$). Tämä johtui pääasiassa ohitusleikkauspotilaiden pienemmästä määrästä.

Syöpää esiintyi yleisemmin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä (105 tapausta; plaseboryhmässä 70 tapausta, $p = 0,01$). Tämän havainnon kliininen merkitys on epävarma, sillä laajemmassa SHARP-tutkimuksessa ei havaittu eroa niiden potilaiden kokonaismäärässä, joilla todettiin mikä tahansa syöpä (438 etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 439 lumeryhmässä). Lisäksi IMPROVE-IT-tutkimuksessa niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla todettiin mikä tahansa uusi pahanlaatuisuus (853 etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 863 simvastatiiniryhmässä) eivät eronneet merkitsevästi ja siksi SHARP-tutkimus ja IMPROVE-IT-tutkimus eivät vahvistaneet SEAS-tutkimuksen havaintoa.

5.2 Farmakokineetiikka

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä interaktioita ei havaittu, kun etsetimibiä annettiin samanaikaisesti simvastatiinin kanssa.

Imeytyminen

Inegy

Inegy:n hyötyosuus vastaa yhtäaikaan annettujen etsetimibin ja simvastatiinin hyötyosuutta.

Etsetimibi

Etsetimibi imeytyy nopeasti suun kautta annettaessa ja konjugoituu merkittävässä määrin farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidiksi). Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnissa ja etsetimibin maksimipitoisuus 4–12 tunnissa. Etsetimibin absoluuttista hyötyosuutta ei voida määrittää, sillä valmiste on lähes täysin liukenematon vesipitoisiin injektionesteisiin.

Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin hyötyosuuteen käytettäessä 10 mg:n tabletteja.

Simvastatiini

Suun kautta annetusta simvastatiiniannoksesta systeemiseen verenkiertoon päätyvän aktiivisen beetahydroksihapon määrä oli alle 5 % annoksesta, koska huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa ennen systeemistä verenkiertoa. Ihmisen plasmassa esiintyvät simvastatiinin päämetabolitit ovat beetahydroksihappo ja neljä muuta aktiivista metaboliittia.

Kun simvastatiini otettiin juuri ennen koeateriaa, aktiivisten inhibiittoreiden pitoisuudet ja inhibiittoreiden kokonaispitoisuudet plasmassa eivät muuttuneet verrattuna tuloksiin, jotka saatiin, kun lääke otettiin tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Etsetimibi

Etsetimibi sitoutuu 99,7-prosenttisesti ja etsetimibiglukuronidi 88–92-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Simvastatiini

Simvastatiini ja sen beetahydroksihappo sitoutuvat plasman proteiineihin 95-prosenttisesti.

Yhden simvastatiiniannoksen ja toistuvaisannosten farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, ettei simvastatiini kumuloidu annettaessa sitä toistuvasti. Kaikissa yllämainituissa farmakokineettisissä tutkimuksissa inhibiittoreiden huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin 1,3–2,4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen.

Biotransformaatio

Etsetimibi

Etsetimibi metaboloituu pääasiassa ohutsuolessa ja maksassa glukuronidikonjugaation (II vaiheen reaktio) kautta ja erittyy sen jälkeen sappeen. Kaikilla tutkituilla lajeilla on todettu hyvin vähäistä oksidatiivista metaboliaa (I vaiheen reaktio). Etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi ovat tärkeimmät plasmassa tavatut lääkeaineesta peräisin olevat yhdisteet, ja etsetimibin osuus on 10-20 % ja etsetimibiglukuronidin osuus 80-90 % koko lääkeaineen pitoisuudesta plasmassa. Sekä etsetimibi että etsetimibiglukuronidi eliminoituvat hitaasti plasmasta, ja viitteitä merkittävästä enterohepaattisesta kierrosta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

Simvastatiini

Simvastatiini on inaktiivinen laktoni, joka elimistössä suurelta osin hydrolysoituu vastaavaksi beeta-hydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin estäjä. Hydrolyysi tapahtuu pääasiallisesti maksassa. Ihmisen plasmassa hydrolyysi tapahtuu hyvin hitaasti.

Simvastatiini imeytyy hyvin ja huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa jo ennen systeemistä verenkiertoa. Poistuminen riippuu maksan verenvirtauksesta. Simvastatiini vaikuttaa ensisijaisesti maksassa, minkä jälkeen muuttumaton lääke ja metaboliitit erittyvät sappeen. Näin ollen lääkettä päätyy systeemiseen verenkiertoon vähän.

Kun beetahydroksihappometaboliittia annetaan injektiona laskimoon, sen puoliintumisaika on keskimäärin 1,9 tuntia.

Eliminaatio

Etsetimibi

Koehenkilöille suun kautta annetun ¹⁴C-etsetimibiannoksen (20 mg) jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuus vastasi noin 93 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ulosteseen erittyi noin 78 % ja virtsaan noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 10 päivän keräysjakson aikana. 48 tunnin kuluttua plasmassa ei ollut havaittavaa radioaktiivisuutta.

Simvastatiini

Simvastatiinihappo kuljetetaan aktiivisesti hepatosyytteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta.

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n substraatti.

Kun radioaktiivista simvastatiinia annettiin suun kautta ihmiselle, 13 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 60 % ulosteisiin 96 tunnin kuluessa. Ulosteden radioaktiivisuus koostui sekä imeytyneestä sapsen mukana erittyneestä muuttumattomasta lääkkeestä ja metaboliiteista että imeytymättömästä lääkkeestä. Laskimoon annetusta beetahydroksihappometaboliittiannoksesta erittyi inhibiittoreina virtsaan keskimäärin vain 0,3 %.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Etsetimibi imeytyy ja metaboloituu lasten ja nuorten (10-18-vuotiaat) elimistössä samalla tavoin kuin aikuisten elimistössä. Nuorten ja aikuisten välillä ei ollut farmakokineettisiä eroja etsetimibin kokonaispitoisuuden perusteella. Alle 10-vuotiaiden lasten ikäryhmästä ei ole farmakokineettisiä tutkimustuloksia. Kliiniset kokemukset lapsipotilaiden ja nuorten potilaiden hoidosta sisältävät HoFH-, HeFH- ja sitosterolemiapotilaita. (Ks. kohta 4.2.)

Iäkkäät potilaat

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorten (18-45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vertailukelpoiset etsetimibiä saaneilla iäkkäillä ja nuorilla koehenkilöillä. (Ks. kohta 4.2.)

Maksan vajaatoiminta

Etsetimibin 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla 5 tai 6) sairastavilla potilailla noin 1,7-kertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin

asteikolla 7–9) sairastaville potilaille tehdyssä 14 päivän moniannostutkimuksessa (10 mg/vrk) etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli ensimmäisenä ja neljäntenätoista tutkimuspäivänä noin nelinkertainen terveiden koehenkilöiden vastaavaan arvoon verrattuna. Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Koska ei tiedetä, kuinka suurentunut etsetimibipitoisuus vaikuttaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla > 9) sairastaviin potilaisiin, etsetimibiä ei suositella näille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Etsetimibi

Kun etsetimibiä annettiin 10 mg:n kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (n = 8; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo ≤ 30 ml/min), etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli noin 1,5-kertainen terveisiin koehenkilöihin (n = 9) verrattuna. (Ks. kohta 4.2.)

Lisäksi yhdessä tämän tutkimuksen potilaassa (munuaisensiirtopotilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) etsetimibin kokonaispitoisuus nousi 12-kertaiseksi.

Simvastatiini

Inhibiittorin kokonaispitoisuudet plasmassa kerta-annoksena annetun vastaavan HMG-CoA-reduktaasin estäjän jälkeen olivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa noin kaksi kertaa korkeammat kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Sukupuoli

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on naisilla jonkin verran suurempi (noin 20 %) kuin miehillä. LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat etsetimibihoitoa saaneilla miehillä ja naisilla vertailukelpoiset.

SLCO1B1-polymorfia

SLCO1B1-geenin c.521T>C -alleelin kantajilla on heikompi OATP1B1-aktiivisuus. Pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, simvastatiinihapon, keskimääräinen altistus (AUC) on 120 % heterotsygooteilla (CT) C-alleelin kantajilla ja 221 % homotsygooteilla (CC) kantajilla suhteessa potilaisiin, jotka kantavat yleisintä genotyyppiä (TT). C-alleelin esiintyvyys eurooppalaisessa väestössä on 18 %. Potilailla, joilla on SLCO1B1-geenin polymorfia, on riski lisääntyneelle simvastatiinihapon altistukselle. Tämä saattaa johtaa suurentuneeseen rabdomyolyysin riskiin (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Inegy

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoidosta tehdyissä tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia. Jotkut näistä vaikutuksista olivat voimakkaampia kuin pelkän statiinilääkityksen aikana. Tämän katsotaan johtuvan yhdistelmähoidoon liittyvistä farmakokineettisistä ja/tai farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kliinisissä tutkimuksissa ei esiintynyt tällaisia yhteisvaikutuksia. Myopatioita esiintyi rotilla vain annostasolla, jotka olivat moninkertaisia ihmisen terapeuttiseen annokseen verrattuna (noin 20 kertaa simvastatiinin AUC-arvo ja 1800 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo). Mitään näyttöä ei ollut siitä, että etsetimibin samanaikainen antaminen vaikuttaisi simvastatiinin lihastoksisuuteen.

Etsetimibiä ja simvastatiinia samanaikaisesti saaneilla koirilla havaittiin joitakin maksavaikutuksia matalilla altistuksilla (alle ihmisillä todetun AUC-arvon). Maksaentsyymien (ASAT, ALAT) selvää kohoamista havaittiin, kudusnefroosia ei kuitenkaan todettu. Etsetimibiä ja simvastatiinia samanaikaisesti saaneilla koirilla havaittiin histopatologisia löydöksiä maksassa (sappitiehyeen hyperplasiaa, pigmentin kerääntymistä, mononukleaarisolujen infiltraatiota ja maksasolujen pienuutta). Nämä muutokset eivät edenneet annostuksen jatkuessa pidempään, jopa 14 kuukautta. Maksalöydökset palautuivat yleensä ennalleen, kun annostus lopetettiin. Nämä löydökset olivat yhdenmukaisia niiden kanssa, joita on kuvattu HMG-CoA-reduktaasin estäjillä tai johtuivat

saavutetuista hyvin alhaisista kolesterolitasoista niillä koirilla, joissa muutoksia havaittiin.

Etsetimibin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tiineillä kaniineilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhteensulautuneita häntänikamia, häntänikamien vähenemistä).

In vivo ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä simvastatiinin kanssa annettuna ei havaittu geenitoksisia vaikutuksia.

Etsetimibi

Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta selvittelevissä eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia missään kohde-elimissä. Koirilla, jotka saivat etsetimibiä ($\geq 0,03$ mg/kg/vrk) neljän viikon ajan, sappirakon sapen kolesterolipitoisuus suureni 2,5–3,5-kertaiseksi. Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa koirat saivat etsetimibiä enintään 300 mg/kg/vrk, ei kuitenkaan havaittu normaalia runsaampaa sappikivien muodostumista eikä muita hepatobiliaarisia vaikutuksia. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää sappikivien muodostumisen riskiä ei voida sulkea pois.

Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiiliteettiin, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaniineille eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniinien istukan, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg/kg/vrk.

Simvastatiini

Farmakodynaamiikkaa, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten eläimillä tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään muuhun vaaraan ihmisille kuin mitä voidaan olettaa farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella. Rotille ja kaniineille suurimmat siedetyt annokset simvastatiinia eivät aiheuttaneet sikiön epämuodostumia eivätkä vaikuttaneet hedelmällisyyteen, lisääntymiseen tai vastasyntyneiden kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksianisoli
Sitruunahappomonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Propyyiligallaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Läpipainolevyt: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.
Purkit: Pidä purkit tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Inegy 10 mg/20 mg ja 10 mg/40 mg

Valkoiset HDPE-purkit, joissa suojakalvo, valkoinen lapsiturvallinen polypropyleenikorkki, ja kuivausaine (silikageeliä). Purkeissa on 100 tablettia.

Inegy 10 mg/20 mg ja 10 mg/40 mg

Läpipainopakkauksia, joissa läpinäkymätön polyklooritrifluorietylenei/PVC saumattuna vinyylipäällysteiseen alumiiniin. Pakkauksissa on 90 tablettia.

Inegy 10 mg/20 mg

Läpipainopakkauksia, joissa läpinäkymätön polyklooritrifluorietylenei/PVC saumattuna vinyylipäällysteiseen alumiiniin. Pakkauksissa on 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tai 300 tablettia.

Kerta-annoksiin jaettavia läpipainopakkauksia, joissa läpinäkymätön polyklooritrifluorietylenei/PVC saumattuna vinyylipäällysteiseen alumiiniin. Pakkauksissa on 30, 50, 100 tai 300 tablettia.

Inegy 10 mg/40 mg ja 10 mg/80 mg

Läpipainopakkauksia, joissa läpinäkymätön polyklooritrifluorietylenei/PVC saumattuna vinyylipäällysteiseen alumiiniin. Pakkauksissa on 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 98 kerrannaispakkaus (2x49 tabletin pakkausta), 100 tai 300 tablettia.

Kerta-annoksiin jaettavia läpipainopakkauksia, joissa läpinäkymätön polyklooritrifluorietylenei/PVC saumattuna vinyylipäällysteiseen alumiiniin. Pakkauksissa on 30, 50, 100 tai 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Inegy 10 mg/20 mg tabletti: 19465
Inegy 10 mg/40 mg tabletti: 19466
Inegy 10 mg/80 mg tabletti: 19467

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.11.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.4.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.2018