

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 64 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pyöreä, kupera tabletti, joka on halkaisijaltaan noin 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia

Ezetimib Medical Valley on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä HMG CoA-reduktaasin estäjän (statiinin) kanssa ruokavalion lisähoitona primaarista (heterotsygoottista familiaalista ja ei-familiaalista) hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille, joille pelkällä statiinilla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta.

Ezetimib Medical Valley monoterapiana on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi primaarista (heterotsygoottista familiaalista ja ei-familiaalista) hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille, joille statiinilääkitys ei ole tarkoituksenmukainen tai jotka eivät siedä statiineja.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

Ezetimib Medical Valley statiinihoidon lisänä tai aloitettuna samanaikaisesti statiinihoidon kanssa on tarkoitettu pienentämään sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä (ks. kohta 5.1) potilailla, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

Ezetimib Medical Valley on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä statiinin kanssa ruokavalion lisähoitona HoFH- tautia sairastavien potilaiden hoidossa. Potilaat voivat saada lisäksi myös muuta hoitoa (esim. LDL-afereesi).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Annetaan suun kautta. Suositusannos on yksi Ezetimib Medical Valley 10 mg tabletti vuorokaudessa. Ezetimib Medical Valley -lääkkeen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, sekä ruokailun yhteydessä että ilman ruokaa.

Yhdistettäessä Ezetimib Medical Valley -lääkettä statiiniin on joko käytettävä asianomaisen statiinin normaalia aloitusannosta tai jatkettava jo vakiintunutta suurempaa statiiniannosta. Yhdistelmähoitoa käytettäessä on tutustuttava asianomaisen statiinin annostusohjeisiin.

Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma

10 mg Ezetimib Medical Valley -valmistetta voidaan antaa sepelvaltimotautia sairastaville potilaille, joilla on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, sydän- ja verisuonitapahtumien lisävähentämiseen yhdessä statiinin kanssa, jonka kardiovaskulaarinen hyöty on osoitettu.

Yhteiskäyttö sappihappoa sitovien aineiden kanssa

Ezetimib Medical Valley tulisi ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovien aineiden ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa.

Vähintään 6 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret: Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa 6-17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Kun Ezetimib Medical Valley -lääkettä annetaan yhdessä statiinin kanssa, statiinin lapsipotilaita koskevat annostusohjeet on tarkistettava.

Alle 6-vuotiaat lapset: Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin asteikolla 5-6). Ezetimib Medical Valley -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

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kun Ezetimib Medical Valley -lääkettä käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Ezetimib Medical Valley -lääkkeen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.

Ezetimib Medical Valley -lääkkeen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkään jatkunut seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun Ezetimib Medical Valley -lääkettä käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Maksaentsyymit

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa etsetimibiä on annettu yhdessä statiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa [> 3 x viitearvojen ylärajan (ULN)]. Kun Ezetimib Medical Valley -hoitoa annetaan yhdessä statiinin kanssa, maksan toimintakokeet on tehtävä hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen statiinia koskevien suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.8.).

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) -tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9 067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9 077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan kuluessa peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten (≥ 3 x ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä vertailututkimuksessa, jossa yli 9 000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa (> 3 x viitearvojen yläraja) havaittiin etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä 0,7 prosentilla ja lumelääkeryhmässä 0,6 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8.).

Luustolihakset

Etsetimibin tultua kliiniseen käyttöön on raportoitu joitakin myopatia- ja rbdomyolyysitapauksia. Useimmat potilaat, jotka saivat rbdomyolyysin, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibiä. Rbdomyolyysia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään ja kun etsetimibiä on annettu yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän kohonnut rbdomyolyysin riski. Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai se on varmistettu toteamalla kreatiiniinaasiarvo (CK), joka on > 10 x viitearvojen ylärajan (ULN), on etsetimibin, statiinin tai muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien lääkkeiden käyttö heti lopetettava. Kaikille Ezetimib Medical Valley -hoidon aloittaville potilaille on kerrottava myopatian riskistä, ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkäriilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta (ks. kohta 4.8.).

IMPROVE-IT-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9 067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9 077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseuranta-ajan kuluessa myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla potilailla, kun myopatia määriteltiin selittämättömänä lihasheikkoutena tai -kipuna, johon liittyi kohonnut seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN-arvon, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN-arvon. Rbdomyolyysin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla potilailla, kun rbdomyolyysi määriteltiin selittämättömänä lihasheikkoutena tai -kipuna, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN-arvon ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN-arvon ja < 10 kertaa ULN-arvon 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 9 000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620) (seuranta-ajan mediaani: 4,9 vuotta), myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 6–10-vuotiaiden potilaiden hoidossa 12 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Yli 12 viikkoa kestävä etsetimibihoidon vaikutuksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Etsetimibiä ei ole tutkittu alle 6-vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei todettu havaittavissa olevaa vaikutusta nuorten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen tai tyttöjen kuukautiskierron pituuteen. Yli 33 viikkoa kestävä etsetimibihoidon vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen ei kuitenkaan ole tutkittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä yli 40 mg simvastatiiniannosten kanssa ei ole tutkittu 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

Fibraatit

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu.

Jos etsetimibiä ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Siklosporiini

Varovaisuuteen on syytä, jos Ezetimib Medical Valley -hoito aloitetaan siklosporiinia saavalle potilaalle. Jos potilas käyttää Ezetimib Medical Valley -valmistetta ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.5).

Antikoagulantit

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Ezetimib Medical Valley, on INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Ezetimib Medical Valley sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei etsetimibi indusoi lääkeaineita metaboloivia sytokromi P450 (CYP) -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-asetyyli transferaasin välityksellä.

Kliinisissä interaktiotutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyliestradiolin ja levonorgestreelin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetiikkaan yhteiskäytön aikana. Yhtä aikaa etsetimibin kanssa annettu simetidiini ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen.

Antasidit

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

Kolestyramiini

Samanaikaisesti annosteltu kolestyramiini pienensi etsetimibin aika-pitoisuuskäyrän (AUC) alle jäävän pinta-alan keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää sitä LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka etsetimibin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Fibraatit

Lääkärin olisi huomioitava mahdollinen kolelitiaasin ja sappirakon sairauden riski fenofibraattia ja Ezetimib Medical Valley -lääkitystä samanaikaisesti saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos Ezetimib Medical Valley -valmistetta ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Fenofibraatin tai gemfibrotsiilin samanaikainen anto nosti etsetimibin kokonaispitoisuutta jonkin verran (noin 1,5- ja 1,7-kertaiseksi).

Etsetimibin antoa yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, ja voivat siten aiheuttaa sappikiviä. Eläinkokeissa etsetimibi nosti joskus sapsen kolesterolipitoisuutta sappirakossa, mutta näin ei tapahtunut kaikilla koe-eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Ezetimib Medical Valley -lääkkeen terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenisen vaikutuksen vaaraa ei voida pois sulkea.

Statiinit

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun etsetimibiä annettiin yhdessä atorvastatiinin, simvastatiinin, pravastatiinin, lovastatiinin, fluvastatiinin tai rosuvastatiinin kanssa.

Siklosporiini

Kahdeksalle munuaisensiirtopotilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat stabiilia siklosporiiniannosta, annettiin tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annokset etsetimibiä. Tämä annos johti etsetimibin kokonais-AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseen (vaihteluväli 2,3–7,9) nousuun verrattuna tilanteeseen terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden ryhmässä (n = 17),

jolle annettiin etsetimibiä yksinään (eräässä toisessa tutkimuksessa). Toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilaalla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi kokonaisaltistus etsetimibille verrattuna kontrolliryhmään, joka sai etsetimibiä yksinään. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä koehenkilöä, 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. Kontrolloitua tutkimusta samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole suoritettu. Varovaisuuteen on syytä aloitettaessa Ezetimib Medical Valley -hoito siklosporiinia saavalle potilaalle. Jos potilas käyttää Ezetimib Medical Valley -valmistetta ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit

Kahdelletoista terveelle aikuiselle miehelle tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto ei vaikuttanut merkitsevästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu tapauksia INR-arvon noususta potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoidon oli lisätty etsetimibi. Jos etsetimibi lisätään varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon, on INR-arvoa seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ezetimib Medical Valley -lääkkeen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Raskaus

Ezetimib Medical Valley -lääkettä tulee antaa raskaana oleville naisille vain, jos lääke on selvästi välttämätön. Etsetimibin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa. Etsetimibillä yksinään tehdyt eläinkokeet eivät ole tuoneet esiin suoria eivätkä epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ezetimib Medical Valley -lääkitystä ei pidä käyttää imetyksen aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet etsetimibin erittyvän rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine myös ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Etsetimibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa. Etsetimibillä ei ole vaikutusta uros- tai 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 ilmoitettu esiintyneen.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista (kliiniset tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut kokemukset)

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibiä on annettu 10 mg/vrk yksinään 2 396 potilaalle, yhdessä statiinin kanssa 11 308 potilaalle ja yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaismäärä oli samansuuruinen etsetimibin ja lumelääkkeen käytön yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibillä ja lumelääkkeellä.

Etsetimibi yksinään tai yhdessä statiinin kanssa:

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu etsetimibiä yksinään saaneilla potilailla (n = 2 396), ja niitä esiintyi useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (n = 1 159). Näitä haittavaikutuksia on myös todettu potilailla, jotka saivat etsetimibiä yhdessä statiinin kanssa (n = 11 308), ja niitä esiintyi useammin kuin pelkkää statiinia saaneilla potilailla (n = 9 361). Markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin raporteista, joissa etsetimibiä on annosteltu joko yksinään tai yhdessä statiinin kanssa. Referenssivalmisteen kliinisissä tutkimuksissa (annettuna yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) havaitut haittavaikutukset tai referenssivalmisteen markkinoillaolon aikana raportoidut haittavaikutukset (käytettynä yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) ovat lueteltuina taukukossa 1. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1.

Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Tuntematon	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	yliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksia ja angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	
Tuntematon	masennus
Hermosto	
Yleinen	päänsärky
Melko harvinainen	parestesia
Tuntematon	heitehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen	kuumat aallot, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	yskä
Tuntematon	hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	vatsakivut, ripuli, ilmavaivat
Melko harvinainen	dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi, suun kuivuminen, gastriitti
Tuntematon	pankreatiitti, ummetus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	

Melko harvinainen	kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Tuntematon	<i>Erythema multiforme</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	lihassärky
Melko harvinainen	nivelsärky, lihaskouristukset, niskakipu, selkäsärky, lihasheikkous, raajasärky
Tuntematon	myopatia/rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	väsymys
Melko harvinainen	rintakipu, kipu, voimattomuus, perifeerinen edeema
Tutkimukset	
Yleinen	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT- arvo
Melko harvinainen	kohonnut veren kreatiinikinaasi, kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

Etsetimibi yhdessä fenofibraatin kanssa
Ruoansulatuselimistö: Vatsakivut (yleinen).

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui sekamuotoista hyperlipidemiaa sairastavia potilaita, 625 potilasta sai hoitoa enintään 12 viikkoa ja 576 potilasta enintään vuoden. Tässä tutkimuksessa 172 potilasta saivat etsetimibiä ja fenofibraattia 12 viikkoa ja 230 potilasta vuoden (mukaan lukien 109 potilasta, jotka saivat pelkkää etsetimibiä ensimmäiset 12 viikkoa). Tutkimusta ei ollut suunniteltu vertaamaan tutkimusryhmiä harvinaisten tapahtumien suhteen. Kliinisesti tärkeiden seerumin transaminaasiarvojen nousujen (> 3 x viitearvojen ylärajan peräkkäisissä mittauksissa) esiintymistiheys (95 %:n luottamusväli) oli fenofibraattia monoterapiana saaneiden hoitoryhmässä 4,5 % (1,9 - 8,8) ja etsetimibiä yhdessä fenofibraatin kanssa saaneiden hoitoryhmässä 2,7 % (1,2 - 5,4) hoitoaltistuksen perusteella mukautettuna. Kolekystektomian vastaavat esiintymistiheydet olivat 0,6 % (0,0 - 3,1) ja 1,7 % (0,6 - 4,0) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Pediatriset potilaat (6–17-vuotiaat)

Tutkimuksessa, johon osallistui heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria (6–10-vuotiaita) potilaita (n = 138), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ($\geq 3x$ viitealueen ylärajan (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 prosentilla (1 potilaalla) etsetimibiä saaneista ja 0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiinikinaasiarvoja ($\geq 10x$ ULN) ei ollut. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

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

Nämä tutkimukset eivät soveltuneet 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 etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg saanutta potilasta (n = 9067, joista 6 %:lla annos suurennettiin 10/80 mg:aan etsetimibiä ja simvastatiinia) tai simvastatiinia 40 mg saanutta potilasta (n = 9 077, 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 etsetimibiä ja simvastatiinia, ja 10,1 % potilaista, jotka saivat simvastatiinia. Myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla potilailla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvon nousu ≥ 10 kertaa ULN:n, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN-arvon. Rabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyyysi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvon nousu ≥ 10 kertaa ULN-arvon sekä näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN:n ja < 10 kertaa ULN:n 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-arvon) ilmaantuvuus oli 2,5 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla (ks. kohta 4.4). Sappirakkoon liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,1 %:lla etsetimibiä ja simvastatiinia saaneista ja 3,5 %:lla simvastatiinia saaneista potilaista. Kolekystektomiasta johtuneiden sairaalahoitojaksojen ilmaantuvuus oli 1,5 % kummassakin hoitoryhmässä. Syöpä (määriteltiin miksi tahansa uudeksi pahanlaatuisuudeksi) todettiin tutkimuksen aikana 9,4 %:lla etsetimibiä ja simvastatiinia 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 9 000 potilaalle annettiin joko kiinteänä annosyhdistelmänä 10 mg etsetimibiä ja 20 mg simvastatiinia kerran vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620), 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 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ja 9,8 % lumelääkeryhmässä). Myopatian/rabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 0,1 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ($> 3 \times$ viitearvojen ylärajan) havaittiin 0,7 prosentilla etsetimibiä ja simvastatiinia saaneista potilaista ja 0,6 prosentilla lumelääkeryhmän potilaista. Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä etukäteen määritellyissä haittatapahtumissa, joita olivat syöpä (9,4 % etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 9,5 % lumelääkeryhmässä), maksatulehdus, kolekystektomia tai sappikivien komplikaatiot tai haimatulehdus.

Laboratorioarvot

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasiarvojen nousua (ALAT ja/tai ASAT $\geq 3 \times$ viitearvojen ylärajan, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi samassa määrin etsetimibin (0,5 %) ja lumelääkkeen (0,3 %) yhteydessä. Yhdistelmähoitotutkimuksissa näitä esiintyi 1,3 %:lla etsetimibin ja statiinin yhdistelmää ja 0,4 %:lla pelkkää statiinia 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.).

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin kreatiinikinaasiarvoja (CK), jotka olivat > 10 x viitearvojen ylärajan 4 potilaalla 1 674:stä (0,2 %), jotka saivat etsetimibiä yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat lumelääkettä, 1 potilaalla 917:sta (0,1 %), jotka saivat etsetimibiä ja statiinia yhdessä, ja 4 potilaalla 929:stä (0,4 %), jotka saivat statiinia yksinään. Etsetimibiin ei liittynyt enempää myopatiaa tai rbdomyolyysiä kuin asianmukaisiin vertailuhoitoihin (plasebo tai statiini yksinään) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle koehenkilölle 50 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan tai 18:lle primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle 40 mg/vrk enintään 56 vuorokauden ajan. Eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia, kun etsetimibiä annettiin kerta-annoksina suun kautta rotille ja hiirille 5 000 mg/kg ja koirille 3 000 mg/kg.

Muutamia yliannostustapauksia etsetimibillä on raportoitu, mutta useimpiin niistä ei liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX09.

Vaikutusmekanismi

Etsetimibi kuuluu uuteen veren lipidejä vähentävien lääkeaineiden luokkaan, ja se estää selektiivisesti kolesterolin ja vastaavien kasviterolien 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 molekyyllitasolla on sterolien kuljettaja, Niemann-Pick C1 Like 1(NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytoosterolien imeytymisestä suolistossa.

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan. Statiinit puolestaan 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 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä on selvitetty

prekliinisissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa etsetimibi estä ¹⁴C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kardiovaskulaarinen sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suoraan verrannollisia kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuuteen, ja kääntäen verrannollisia HDL-kolesterolipitoisuuteen.

Etsetimibi yhdessä statiinin kanssa pienentää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautipotilailla, joilla on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa etsetimibi joko yksin tai yhdessä statiinin kanssa vähensi merkittävästi hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta sekä lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta.

Primaarinen hyperkolesterolemia

Kahdeksan viikkoa kestäneeseen lumelääkekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 769 hyperkolesterolemiapotilasta, jotka saivat pelkkää statiinihoitoa eivätkä olleet saavuttaneet NCEP-suosituksen (National Cholesterol Education Program) mukaista LDL-kolesterolin tavoitearvoa (lähtötilanteesta riippuen 2,6 - 4,1 mmol/l). Näille potilaille annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä tai lumelääkettä valmiiksi meneillään olevan statiinihoidon lisäksi.

Niistä statiinia saaneista potilaista, joiden LDL-kolesteroli ei ollut tavoitetasolla tutkimuksen alkaessa (~82 %), merkittävästi useampi etsetimibiryhmään (72 %) kuin lumelääkeryhmään (19 %) satunnaistetuista potilaista oli saavuttanut LDL-kolesterolin tavoitetason, kun tutkimuksen päätemuuttuja (end point) saavutettiin. Vastaava LDL-kolesterolin lasku oli merkittävästi erilainen (etsetimibillä 25 % ja lumelääkkeellä 4 %). Aikaisempaan statiinihoitoon lisätty etsetimibi vähensi myös merkittävästi kokonaiskolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta sekä lisäsi HDL-kolesterolipitoisuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Statiinihoitoon lisätty etsetimibi laski C-reaktiivisen proteiinin mediaania 10 % ja lumelääke puolestaan 0 % lähtöarvoon verrattuna.

Kahdessa satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 719 primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavaa potilasta, 10 mg etsetimibiä vähensi merkittävästi kokonaiskolesteroli- (13 %), LDL-kolesteroli- (19 %), apoB- (14 %) ja triglyseridipitoisuutta (8 %) ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta (3 %) verrattuna lumelääkkeeseen. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuksiin plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut protrombiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidejä vähentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterotsygootista 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 yhdistelmähoidon 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 merkittävää 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.

Pediatriiset potilaat

Kontrolloituun kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 138 (59 poikaa ja 79 tyttöä) heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavaa 6–10-vuotiasta (keski-ikä 8,3 vuotta) potilasta. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa 3,74–9,92 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä tai lumelääkettä 12 viikon ajan.

Viikolla 12 etsetimibi oli laskenut seuraavia arvoja merkitsevästi pelkkään lumelääkkeeseen verrattuna: kokonaiskolesteroli (-21 % vs. 0 %), LDL-kolesteroli (-28 % vs. -1 %), apoB (-22 % vs. -1 %) ja non-HDL-kolesteroli (-26 % vs. 0 %). Näiden kahden hoitoryhmän triglyseridi- ja HDL-kolesteroliarvojen tulokset olivat samankaltaiset (triglyseridi -6 % ja +8 % ja HDL-kolesteroli +2 % ja +1 %).

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 alkaneeet. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa 4,1–10,4 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibiä yhdessä simvastatiinin (10, 20 tai 40 mg) kanssa tai simvastatiinia (10, 20 tai 40 mg) yksinään 6 viikon ajan, etsetimibiä yhdessä 40 mg:n simvastatiinin kanssa tai 40 mg simvastatiinia 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 seuraavia arvoja merkitsevästi 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 40 mg:n simvastatiinin yhdistelmähoitoa saaneista (62 %) kuin pelkkää simvastatiinia 40 mg saaneista (25 %) potilaista. Vaikutukset veren rasva-arvoihin säilyivät viikkoon 53, eli avoimen jatkotutkimuksen loppuun asti.

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yli 40 mg:n simvastatiinivuorokausiannoksiin yhdistettynä 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoidossa. Alle 17-vuotiaille potilaille annetun etsetimibihoiton pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 18

144 potilasta, jotka otettiin mukaan tutkimukseen 10 päivän kuluessa sairaalaan otosta 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 etsetimibiä ja simvastatiinia 10/40 mg (n = 9 067) tai 40 mg simvastatiinia yksinään (n = 9 077), ja seuranta-ajan mediaani oli 6,0 vuotta.

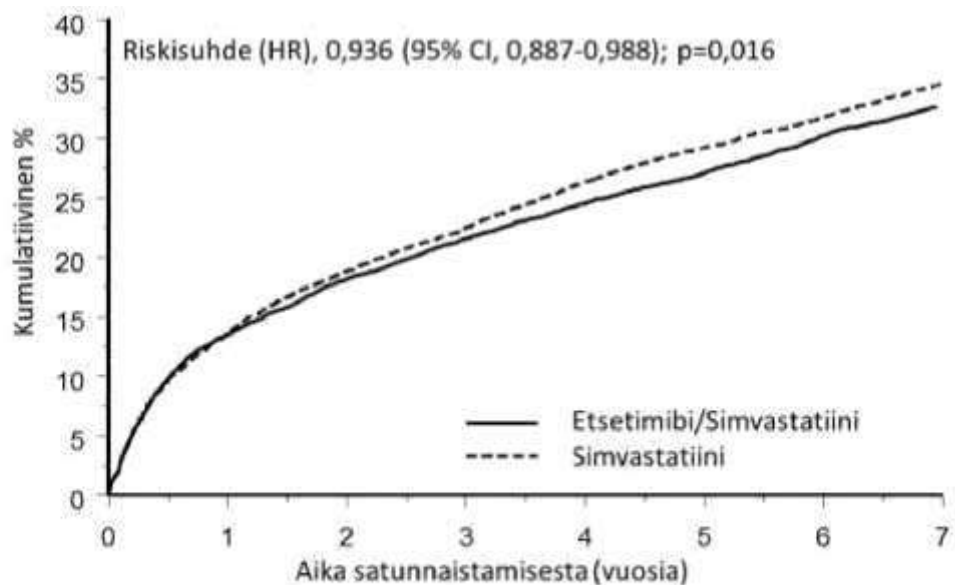
Potilaat olivat iältään keskimäärin 63,6 vuotiaita; 76 % oli miehiä, 84 % valkoihoisia ja 27 %:lla oli diabetes. Keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo tutkimuksen mukaanottokriteerin täyttymishetkellä oli 2,1 mmol/l (80 mg/dl) potilaille, jotka käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 6 390), ja 2,6 mmol/l (101 mg/dl) potilaille, jotka eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 11 594). 34 % potilaista sai statiinihoitoa ennen sairaalaan ottoa 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) etsetimibiä ja simvastatiinia 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 etsetimibihoito simvastatiinin lisänä tuotti lisähyötyä ensisijaisen yhdistelmäpätemuuttujan eli kardiovaskulaarikuoleman, merkittävän sepelvaltimotapahtuman ja kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen vähentämisen suhteen verrattuna pelkkään simvastatiiniin (riskin suhteellinen vähenemä 6,4 %, p = 0,016). Ensisijainen päätetapahtuma todettiin 2 572:lla yhteensä 9 067 potilaasta (7 vuoden Kaplan-Meier-luku [KM] 32,72 %) etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 2 742:lla yhteensä 9 077 potilaasta (7 vuoden KM-luku oli 34,67 %) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä (ks kuva 1 ja taulukko 2). Tämän lisähyödyn odotetaan olevan samanlainen, kun etsetimibiä annetaan samanaikaisesti muiden statiinien kanssa, joiden on osoitettu tehokkaasti pienentävän sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä. Kokonaiskuolleisuus säilyi muuttumattomana tässä korkean riskin ryhmässä (ks. taulukko 2).

Kokonaishyöty oli nähtävissä kaikkien aivohalvausten suhteen; kuitenkin todettiin pieni ei-merkittävä hemorragisten aivohalvausten määrän suureneminen etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 2). 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: Etsetimibiin/simvastatiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttujaan, joka oli kardiovaskulaarikuolema, merkittävä sepelvaltimotapahtuma tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus



Tutkittavat henkilöt:								
Etsetimibi/Simvastatiini	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatiini	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Taulukko 2. Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat hoitoryhmittäin IMPROVE- IT-tutkimuksen kaikkien satunnaistettujen potilaiden osalta

Tulos	Etsetimibi/simvastatiini 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatiini 40 mg ^b (n = 9 077)		Riskisuhde HR (95 % :n luottamusväli)	p- arvo
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Ensisijainen tehon yhdistelmäpäätemuuttuja						
(kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887 - 0,988)	0,016
Toissijaiset tehon yhdistelmäpäätemuuttajat						
Sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847 - 0,983)	0,016
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolema (kaikki s y yt)	3 089	38,65 %	3 246	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	2 716	34,49 %	2 869	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 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798 - 0,950)	0,002
– Sairaalahoitoa vaativa epästabili angina	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846 - 1,326)	0,618
– Sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1 690	21,84 %	1 793	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 %	1 118	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	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	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914 - 1,070)	0,782

^a6 %:lla potilaista annos suurennettiin etsetimibiin/simvastatiiniin 10/80 mg.

^b27 %:lla potilaista annos suurennettiin simvastatiiniin 80 mg.

^cKaplan-Meier-estimaatti 7 vuoden kohdalla.

^dsisältää iskeemisen aivohalvauksen tai määrittelemättömän tyyppisen aivohalvauksen.

Kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden merkittävien verisuonitautitapahtumien ehkäisy SHARP-tutkimus (The Study of Heart and Renal Protection) oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus, johon osallistui 9 438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli dialyysihoidossa tutkimuksen alkaessa.

Kiinteäannoksisen 10 mg etsetimibin ja 20 mg simvastatiinin yhdistelmän ryhmässä oli yhteensä 4 650 potilasta ja lumelääkeryhmässä 4 620 potilasta. Seuranta-ajan mediaani oli 4,9 vuotta. Potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, 63 % oli miehiä ja 72 % valkoihoisia. Diabetesta sairasti 23 % potilaista, ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) oli keskimäärin 26,5 ml/min/1,73 m² 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 saaneiden ryhmässä ja 38 % 10 mg etsetimibiä ja 20 mg simvastatiinia saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

SHARP-tutkimuksen tutkimussuunnitelman mukainen ensisijainen vertailu oli hoitoaikeeseen perustuva (intention-to-treat) analyysi ”merkittävistä verisuonitautitapahtumista” (major vascular events, MVE, joita olivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti tai sydänkuolema, aivohalvaus tai mikä tahansa revaskularisaatioimenpide) vain niistä potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmäryhmään (n = 4 193) tai lumelääkeryhmään (n = 4 191). Toissijaisissa analyyseissä analysoitiin sama tapahtumien yhdistelmä etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmäryhmään (n = 4 650) tai lumelääkeryhmään (n = 4 620) (tutkimuksen lähtötilanteessa tai yhden vuoden kuluttua) satunnaistetussa koko kohortissa sekä tämän yhdistelmän eri osatekijät.

Ensisijaisen päätemuuttujan analyysi osoitti, että etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa vähensi merkittävien verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi (tapahtumia todettiin 749 potilaalla lumelääkeryhmässä ja 639 potilaalla etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoryhmässä), ja riskin suhteellinen vähenemä oli 16 % (p = 0,001).

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

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

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

Tulos	10 mg etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiinin kanssa (n = 4 650)	Lumelääke (n = 4 620)	Riskisuhde HR (95 % :n luottamusväli)	p-arvo
Merkittävät verisuonitapahtumat	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 Hoitoaikeseen perustuva (intention-to-treat) analyysi kaikista SHARP-potilaista, jotka satunnaistettiin etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoon tai lumelääkeryhmään joko lähtötilanteessa tai 1 vuoden kuluttua.

^b Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (major atherosclerotic events, MAE) määriteltiin yhdistelmäpäätemuuttujaksi, johon kuuluivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema, muu kuin aivoverenvuodosta johtuva aivohalvaus ja mikä tahansa revaskularisaatio

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän aikaansaama LDL-kolesterolin absoluuttinen vähenemä oli pienempi potilailla, joilla oli matalampi LDL-kolesterolin lähtötaso (< 2,5 mmol/l), ja potilailla, jotka olivat dialyysihoidossa lähtötilanteessa, kuin muilla potilailla, ja vastaavat riskin vähenemät olivat vähäisemmät näissä kahdessa ryhmässä.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

12 viikon satunnaistettuun kaksoissokkotutkimukseen otettiin mukaan 50 potilasta, joilla oli kliinisesti ja/tai genotyypin perusteella diagnosoitu HoFH ja jotka saivat atorvastatiini- tai simvastatiinihoitoa (40 mg) mahdollisesti yhdessä LDL-afereesin kanssa. Etsetimibi annettuna yhdessä atorvastatiinin (40 tai 80 mg) tai simvastatiinin (40 tai 80 mg) kanssa alensi LDL-kolesterolia merkitsevästi, 15 %:lla, verrattuna monoterapiana annettun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:aan.

Aorttastenoosi

SEAS-tutkimus (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) oli kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 1 873 potilasta, joilla oli oireeton aorttastenoosi (AS) ja joiden dopplerkuvauksella 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 lumelääkettä tai etsetimibin (10 mg/vrk) ja simvastatiinin (40 mg/vrk) yhdistelmähoitoa saaviin ryhmiin.

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

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

etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmä-lääkitysryhmässä ja 278 potilaalle (29,9 %) lumelääkeryhmässä (riskisuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,18; $p = 0,97$). Iskeemisiä sydän- ja verisuonitapahtumia esiintyi vähemmän etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ($n = 148$) kuin lumelääkeryhmässä ($n = 187$) (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,97; $p = 0,02$). Ero johtui pääasiassa ohitusleikkauspotilaiden pienemmästä määrästä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Etsetimibi imeytyy nopeasti suun kautta annettaessa ja konjugoituu merkittävässä määrin farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidiksi).

Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1 - 2 tunnissa ja etsetimibin huippupitoisuus 4 - 12 tunnissa. Etsetimibin absoluuttista hyötyosuutta ei voida määrittää, sillä valmiste on lähes täysin liukenematon vesipitoisiin injektioesteisiin.

Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin hyötyosuuteen käytettäessä 10 mg:n etsetimibitabletteja. Etsetimib Medical Valley voidaan ottaa sekä aterian yhteydessä että tyhjään mahaan.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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 eliminoiduvat hitaasti plasmasta, ja viitteitä merkittävästä enterohepaattisesta kiertokulusta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

Eliminaatio

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

Eriyisryhmät

Pediatriset potilaat

Etsetimibin farmakokinetiikka on samanlainen vähintään 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja aikuisilla. Alle 6-vuotiaiden lasten ikäryhmästä ei ole olemassa farmakokineettisiä tutkimustuloksia. Kliiniset kokemukset lasten ja nuorten hoidosta kattavat HoFH- ja HeFH-

potilaat.

Iäkkäät

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa nousee iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suuremmaksi kuin nuorilla (18–45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vertailukelpoiset etsetimibiä saaneilla iäkkäillä ja nuorilla koehenkilöillä. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

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 4-kertainen terveiden koehenkilöiden vastaavaan arvoon verrattuna. Annostusta 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. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun etsetimibiä annettiin 10 mg:n kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ($n = 8$; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo ≤ 30 ml/min/1,73 m²), etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli noin 1,5-kertainen terveisiin koehenkilöihin ($n = 9$) verrattuna. Tätä tulosta ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa.

Lisäksi yhdellä tämän tutkimuksen potilaalla (munuaisensiirtopotilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) etsetimibin kokonaispitoisuus nousi 12-kertaiseksi normaalipitoisuuteen nähden.

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. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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 nousi 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 pois sulkea.

Etsetimibin ja statiinin 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 farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kliinisissä tutkimuksissa ei esiintynyt tällaisia yhteisvaikutuksia. Myopatioita esiintyi rotilla vain annostasolla, jotka olivat moninkertaisia ihmisen terapeuttiseen annokseen verrattuna (noin 20 kertaa statiinien AUC-arvo ja 500–2 000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo).

In vivo- ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa

annettuna ei havaittu geenitoksisia vaikutuksia. Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiiliteettiin, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaneille, eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniin istukan, kun sitä annettiin toistuvina 1 000 mg/kg/vrk:n annoksina. Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tiineillä kaneilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhteensulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä). Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Kopovidoni
Krospovidoni
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä Triplex (PVC-PE-PVDC) /alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 112 tai 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34072

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.07.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2021