

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimib Aristo 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 57 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pyöreä tabletti, jonka halkaisija on noin 6 mm ja 3 mm paksu.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia

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

Ezetimib Aristo 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 Aristo 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 Aristo yhdessä statiinin kanssa on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi HoFH-tautia sairastavien potilaiden hoitoon. Potilaat voivat saada lisäksi myös muuta hoitoa (esim. LDL-afereesi).

Homotsygoottinen sitosterolemia (kasvisterolemia)

Ezetimib Aristo on tarkoitettu ruokavalion lisähoidoksi homotsygoottista familiaalista sitosterolemiaa sairastavien potilaiden hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Ezetimib Aristo otetaan suun kautta. Suositeltu annos on yksi Ezetimib Aristo 10 mg tabletti kerran päivässä. Ezetimib Aristo voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Yhdistettäessä Ezetimib Aristo 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*

Ezetimib Aristo 10 mg -tabletteja 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 Aristo tulisi ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovien aineiden ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

*Ikääntyneet*

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

*Pediatriset potilaat*

Hoito on aloitettava erikoislääkärin valvonnassa.

6 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret: Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yli 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 Aristo 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 Aristo -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 Aristo käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenveetoon.

Ezetimib Ariston ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

Ezetimib Ariston ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kun Ezetimib Aristo käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin

valmisteyhteenvedoon.

### Maksaentsyymit

Kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa etsetimibia on annettu yhdessä statiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa [ $\geq 3$  x viitearvojen yläraja (ULN)]. Kun etsetimibi -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 etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9077). 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten ( $\geq 3$  x ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla (ks. kohta 4.8).

Kliinisessä vertailututkimuksessa, jossa yli 9000:lle kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ( $> 3$  x viitearvojen yläraja) havaittiin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,7 prosentilla ja lumeryhmässä 0,6 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8).

### Luustolihakset

Etsetimibin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu joitakin myopatia- ja rabdomyolyyysitapauksia. Useimmat potilaat, jotka saivat rabdomyolyyysin, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibia. Rabdomyolyyssia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibia on käytetty yksinään tai kun etsetimibia on annettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän rabdomyolyyysivaaraa. Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai se on varmistettu toteamalla kreatiini-kinaasiarvo (CK), joka on  $> 10$  x viitearvojen yläraja (ULN), etsetimibin, statiinin tai näiden muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien lääkkeiden käyttö on heti lopetettava. Kaikkia etsetimibi -hoidon aloittavia potilaita on informoitava myopatiavaarasta ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkärilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta (ks. kohta 4.8).

IMPROVE-IT-tutkimuksessa 18 144 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9077). 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  ja  $< 10$  kertaa ULN. Rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyyysi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  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 10 mg etsetimibia yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa (n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8).

### Maksan vajaatoiminta

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

### Pediatriset 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 etsetimibihoitoon vaikutuksia ei ole

tutkittu tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

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

Yhdessä simvastatiinin kanssa käytetyn etsetimibin 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 esiintynyt yleisesti nuorten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsyymiseen kohdistuvia havaittavia vaikutuksia eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia. Yli 33 viikkoa kestävä etsetimihoidon vaikutuksia kasvuun tai sukupuoliseen kypsyymiseen 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 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 etsetimihoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

#### Fibraatit

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu.

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

#### Siklosporiini

Aloitettaessa etsetimibi -hoito siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää etsetimibia ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.5).

#### Antikoagulantit

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

#### Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **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-asetyyylitransferaasin 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 merkitsevä.

#### Kolestyramiini

Kolestyramiini laskee etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n

keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka etsetimibin lisääminen kolestryamiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

#### Fibraatit

Lääkäreiden tulisi ottaa huomioon mahdollinen kolelitiaasin ja sappirakon sairauden vaara fenofibraattia ja etsetimibia saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos etsetimibia ja fenofibraattia saavilla potilailla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

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

Etsetimibin antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

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

#### Statiinit

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

#### Siklosporiini

Kahdeksalle munuaisensiirtopotilaalle, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat stabiilia siklosporiiniannosta, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibia nosti etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) toisessa tutkimuksessa etsetimibia 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 etsetimibia yksin. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä henkilöä, 20 mg etsetimibia 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. Aloitettaessa etsetimibi -hoito siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää etsetimibia ja siklosporiinia, on siklosporiinipitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.4).

#### 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 tapauksia INR-arvon noususta potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoitoon oli lisätty etsetimibi. Jos varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariinantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään etsetimibi, INR-arvoa tulisi seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvedoon.

#### Raskaus

Etsetimibia tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi välttämätöntä. 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

Etsetimibia ei pitäisi käyttää imetyksen aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että etsetimibi erittyi imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittykö lääkeaine myös äidinmaitoon.

#### 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

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista (kliiniset tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeinen kokemus)

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibia annettiin 10 mg/vrk yksinään 2396 potilaalle, yhdessä statiinin kanssa 11 308 potilaalle tai yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaismäärä oli samansuuruinen etsetimibihoidon ja plasebohoidon yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibihoidon ja plasebohoidon aikana.

Etsetimibi yksinään tai yhdessä statiinin kanssa:

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin etsetimibia yksinään saaneilla potilailla (n = 2396) ja niitä esiintyi enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla (n = 1159). Näitä haittavaikutuksia havaittiin myös potilailla, jotka saivat etsetimibia yhdessä statiinin kanssa (n = 11 308) ja niitä esiintyi enemmän kuin statiinia yksinään saaneilla potilailla (n = 9361). Markkinoillaolon aikana esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin raporteista, joissa etsetimibia on annosteltu yksinään tai yhdessä statiinin kanssa.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Etsetimibi yksinään</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen
Verisuonisto	kuumat aallot, hypertensio	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, ripuli, ilmaivaivat	Yleinen
	dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihaskouristukset, niskasärky	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	Yleinen
	rintakipu, kipu	Melko harvinainen
Tutkimukset	Kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo, kohonnut veren kreatiinikinaasi, kohonnut gammaglutamyyli transferaasiarvo, maksan toimintakokeiden muutokset	Melko harvinainen
<b>Muut haittavaikutukset, kun etsetimibia on annettu yhdessä statiinin kanssa</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>

Hermosto	päänsärky	Yleinen
	parestesiat	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen, gastriitti	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	lihassärky	Yleinen
	selkäsärky, lihasheikkous, raajasärky	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, perifeerinen edeema	Melko harvinainen
Tutkimukset	Kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo	Yleinen
<b>Markkinoille tulon jälkeinen kokemus (yhdessä statiinin kanssa tai ilman)</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
Veri ja imukudosis	trombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksi ja angioedeema	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	depressio	Tuntematon
Hermosto	heitehuimaus, parestesia	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenhädistys	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	pankreatiitti, ummetus	Tuntematon
Maksa ja sappi	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	erythema multiforme	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudosis	lihassärky, myopatia/rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus	Tuntematon

Etsetimibi yhdessä fenofibraatin kanssa  
Ruoansulatuselimistö: vatsakipu (yleinen)

Kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui sekamuotoista hyperlipidemiaa sairastavia potilaita, 625 potilasta sai hoitoa enintään 12 viikkoa ja 576 potilasta enintään vuoden. Tässä tutkimuksessa 172 potilasta sai etsetimibia ja fenofibraattia 12 viikkoa ja 230 potilasta vuoden (mukaan lukien 109 potilasta, jotka saivat pelkkää etsetimibia ensimmäiset 12 viikkoa). Tutkimusta ei ollut suunniteltu vertaamaan tutkimusryhmiä harvinaisten tapahtumien suhteen. Kliinisesti tärkeiden seerumin transaminaasien nousujen (> 3 x viitearvojen yläraja peräkkäisissä mittauksissa) esiintymistiheys (95 %:n luottamusväli) oli fenofibraattia monoterapiana saaneiden hoitoryhmässä 4,5 % (1,9; 8,8) ja etsetimibia 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, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria (6–10-vuotiaita) potilaita (n = 138), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3$  x viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 prosentilla (1 potilaalla) etsetimibia saaneista ja 0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiini-kinaasiarvoja ( $\geq 10$  x ULN) ei ollut. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

Erillisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia nuoria (10–17-vuotiaita) potilaita (n = 248), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3$  x viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 prosentilla (4 potilaalla) etsetimibia/simvastatiinia saaneista ja 2 prosentilla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiini-kinaasiarvojen ( $\geq 10$  x 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 etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg saanutta potilasta (n = 9067, joista 6 %:lla annos suurennettiin 10/80 mg:aan etsetimibia ja simvastatiinia) tai simvastatiinia 40 mg saanutta potilasta (n = 9077, joista 27 %:lla annos suurennettiin 80 mg:aan simvastatiinia), turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana. Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti 10,6 % potilaista, jotka saivat etsetimibia ja simvastatiinia, ja 10,1 % potilaista, jotka saivat simvastatiinia. Myopatian ilmaantuvuus oli 0,2 % etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 0,1 % simvastatiinia saaneilla, kun myopatia määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  ja  $< 10$  kertaa ULN. Rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyyysi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli  $\geq 10$  kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat  $\geq 5$  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 kohoamisen ( $\geq 3 \times$  ULN) ilmaantuvuus oli 2,5 % etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 2,3 % simvastatiinia saaneilla (ks. kohta 4.4). Sappirakkoon liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,1 %:lla etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 3,5 %:lla simvastatiinia saaneilla potilailla. Kolekystektomiasta johtuneiden sairaalahoitojaksojen ilmaantuvuus oli 1,5 % kummassakin hoitoryhmässä. Syöpä (määriteltiin miksi tahansa uudeksi pahanlaatuisuudeksi) todettiin tutkimuksen aikana 9,4 %:lla etsetimibia 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 9000 potilaalle annettiin joko kiinteänä annosyhdistelmänä 10 mg etsetimibia ja 20 mg simvastatiinia kerran vuorokaudessa (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 % etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 9,8 % lumeryhmässä). Myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiinihoitoa saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä 0,1 %. Transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ( $> 3 \times$  viitearvojen yläraja) havaittiin 0,7 prosentilla etsetimibi-simvastatiiniryhmän 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 % etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 9,5 % lumeryhmässä), maksatulehdus, kolekystektomia tai sappikivien komplikaatiot tai haimatulehdus.

#### Laboratorioarvot

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasiarvojen nousua (ALAT ja/tai ASAT  $\geq 3 \times$  viitearvojen yläraja, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi samassa määrin etsetimibin (0,5 %) ja plasebon (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 kreatiini-kinaasiarvoja (CK), jotka olivat  $> 10 \times$  viitearvojen yläraja 4 potilaalla 1674:stä (0,2 %), jotka saivat etsetimibia yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat plaseboa, 1 potilaalla 917:sta (0,1 %), jotka saivat etsetimibia ja statiinia yhdessä ja 4 potilaalla 929:stä (0,4 %), jotka saivat statiinia yksinään. Etsetimibiin ei liittynyt enempää myopatiaa tai rabdomyolyyysiä kuin asianmukaisiin vertailuhoitoihin (plasebo tai statiini yksinään) (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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



## 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 etsetimibia annettiin oraalisisina kerta-annoksina rotille ja hiirille 5000 mg/kg ja koirille 3000 mg/kg.

Etsetimibin yliannostustapauksia on raportoitu muutamia, ja useimpiin niistä ei ole 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 kasvisterolien 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.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa. Etsetimibi esti <sup>14</sup>C-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 annettuna yhdessä statiinin kanssa pienentää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautipotilailla, joilla on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

#### *Primaarinen hyperkolesterolemia*

Kahdeksan viikon plasebokontrolloituun 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 etsetimibia 10 mg tai plaseboa aikaisemman statiinihoidon lisäksi.

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

Kahdessa satunnaistetussa 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1719 primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavaa potilasta, 10 mg etsetimibia vähensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli- (13 %), LDL-kolesteroli- (19 %), apoB- (14 %) ja triglyseridipitoisuutta (8 %) ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta (3 %) plaseboon verrattuna. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuteen plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut trombolastiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidejä vähentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville 720 potilaalle annettiin satunnaistetusti joko yhdistelmähoitona etsetimibia 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 yhdistelmähoitoon vaikuttamista kaulavaltimon seinämäpaksuuteen (intima-media thickness, IMT) pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Tämän korvikemuuttujan vaikutusta sydän- ja verisuonisairastavuuteen 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 etsetimibia 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.

#### Pediatriset 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 etsetimibia 10 mg tai lumelääkettä 12 viikon ajan.

Viikolla 12 etsetimibi oli laskenut merkitsevästi seuraavia arvoja 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 tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa 4,1–10,4 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko etsetimibia 10 mg yhdessä simvastatiinin (10, 20 tai 40 mg) kanssa tai simvastatiinia

(10, 20 tai 40 mg) yksinään 6 viikon ajan, etsetimibia yhdessä simvastatiinin 40 mg kanssa tai simvastatiinia 40 mg yksinään seuraavien 27 viikon ajan ja sen jälkeen avoimessa jatkotutkimuksessa etsetimibia 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 %) potilaista. 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 lasten ja nuorten hoidossa. Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoidossa. Alle 17-vuotiaille potilaalle annetun etsetimibihoidon 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 sairaalaanotosta äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (joko äkillisen sydäninfarktin tai epästabiliin angina pectoriksen) vuoksi. Potilaiden LDL-kolesteroli oli  $\leq$  3,2 mmol/l ( $\leq$  125 mg/dl) heidän tullessaan sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi, jos he eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä, tai  $\leq$  2,6 mmol/l ( $\leq$  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) etsetimibia 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.

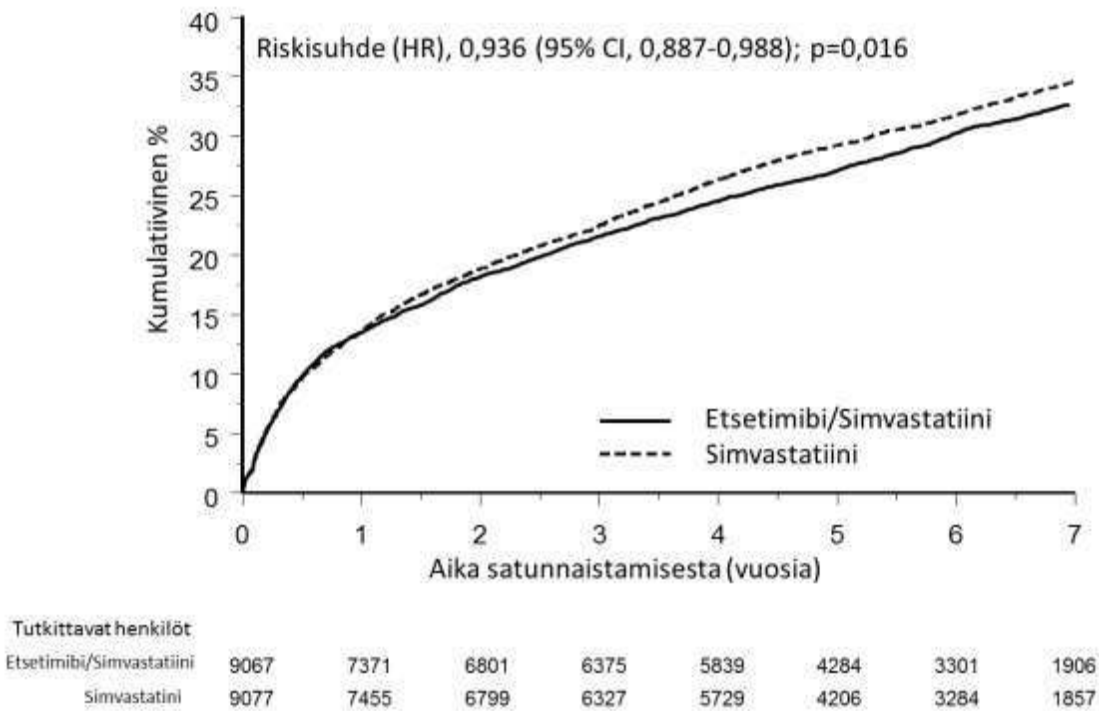
Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistelmä, joka muodostui kardiovaskulaarikuolemasta, merkittävästä sepelvaltimotapahtumasta (määriteltiin kuolemaan johtamattomaksi sydäninfarktiksi, dokumentoiduksi sairaalahoitoa vaativaksi epästabiliiksi angina pectorikseksi tai miksi tahansa sepelvaltimon revaskularisaatiotoimenpiteeksi, joka tehdään vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen) ja kuolemaan johtamattomasta aivohalvauksesta. Tutkimus osoitti, että etsetimibihoito simvastatiinin lisänä tuotti lisähyötyä ensisijaisen 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 %) etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 2742:lla 9077 potilaasta (7 vuoden KM-luku oli 34,67 %) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä (ks. kuva 1 ja taulukko 1). Tämän lisähyödyn odotetaan olevan samanlainen, kun etsetimibia annetaan samanaikaisesti muiden statiinien kanssa, joiden on osoitettu tehokkaasti pienentävän sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä. Kokonaiskuolleisuus säilyi muuttumattomana tässä korkean riskin ryhmässä (ks. taulukko 1).

Kokonaishyöty oli nähtävissä aivohalvausten suhteen; kuitenkin todettiin pieni ei-merkitsevä

hemorragisten aivohalvausten määrän suureneminen etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 1). Hemorragisen aivohalvauksen riskiä ei ole arvioitu pitkällä aikavälillä, kun etsetimibia annetaan yhtäaikaisesti tehokkaamman statiinin kanssa.

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

Kuva 1: Etsetimibin/simvastatiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttajaan, joka oli kardiovaskulaarikuolema, merkittävä sepelvaltimotapahtuma tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus



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

Tulos	Etsetimibi/simvastatiini 10/40 mg <sup>a</sup> (N = 9067)		Simvastatiini 40 mg <sup>b</sup> (N = 9077)		Riskisuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Ensisijainen tehon yhdistelmäpäätemuuttuja</b> (kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Toissijaiset tehon yhdistelmäpäätemuuttajat</b> 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,	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035

kuolema (kaikki syyt)							
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	
Esisijaisen yhdistelmäpääte muuttujan 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 sepevaltimotapahtuma:							
- 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	

<sup>a</sup> 6 %:lla potilaista annos suurennettiin etsetimibiin/simvastatiiniin 10/80 mg.

<sup>b</sup> 27 %:lla potilaista annos suurennettiin simvastatiiniin 80 mg.

<sup>c</sup> Kaplan–Meier-estimaatti 7 vuoden kohdalla.

<sup>d</sup> sisältää 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, jossa oli mukana 9438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli dialyysihoidossa tutkimuksen alkaessa. Kiinteäannoksisen 10 mg etsetimibin ja 20 mg simvastatiinin yhdistelmän ryhmässä oli yhteensä 4650 potilasta ja lumeryhmässä 4620 potilasta, ja seuranta-ajan mediaani oli 4,9 vuotta. Potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, ja 63 % oli miehiä ja 72 % valkoihoisia. Diabetesta sairasti 23 % potilaista, ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) oli keskimäärin 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 % 10 mg etsetimibia ja 20 mg simvastatiinia 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 etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4193) tai lumeryhmään (n = 4191). Toissijaisissa analyyseissä analysoitiin sama tapahtumien yhdistelmä etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4650) tai lumeryhmään (n = 4620) (tutkimuksen lähtötalanteessa tai yhden vuoden kuluttua) satunnaistetussa koko kohortissa sekä tämän yhdistelmän eri osatekijät.

Esisijaisen päätemuuttujan analyysi osoitti, että etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa vähensi merkittävien verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi (tapahtumia todettiin 749 potilaalla lumeryhmässä ja 639 potilaalla etsetimibi-simvastatiiniryhmässä), 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 2 on esitetty merkittävien verisuonitautitapahtumien yksittäiset osatekijät kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa pienensi merkittävästi aivohalvauksen ja revaskularisaatioiden riskiä, ja kuolemaan johtamattomien sydäninfarktien ja sydänkuolemien määrässä todettiin numeerisia eroja etsetimibi-simvastatiiniyhdistelmän hyväksi, mutta erot eivät olleet merkittäviä.

Taulukko 2  
Merkittävät verisuonitautitapahtumat hoitoryhmittäin kaikilla satunnaistetuilla potilailla SHARP-tutkimuksessa<sup>a</sup>

Tapahtuma	Etsetimibi 10 mg yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa (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) <sup>b</sup>	526(11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002

<sup>a</sup> Hoitoaikaeseen perustuva (intention-to-treat) analyysi kaikista SHARP-potilaista, jotka satunnaistettiin etsetimibi-simvastatiini- tai lumeryhmään joko lähtötilanteessa tai 1 vuoden kuluttua.

<sup>b</sup> 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 yhdessä 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 yhdessä atorvastatiinin (40 tai 80 mg) tai simvastatiinin (40 tai 80 mg) kanssa alensi LDL-kolesterolia merkittävästi, 15 %:lla, verrattuna monoterapiana annetun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:aan.

#### *Homotsygoottinen sitosterolemia (kasvisterolemia)*

8 viikon plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 37 homotsygoottista sitosterolemiata sairastavaa potilasta sai satunnaistetusti joko etsetimibia 10 mg (n = 30) tai plaseboa (n = 7). Jotkut potilaat saivat muita hoitoja (esimerkiksi statiineja, resiinejä). Etsetimibi laski merkittävästi kahden tärkeän kasvisterolin pitoisuutta lähtöarvoihin verrattuna, sitosterolin pitoisuutta 21 % ja kampesterolin

pitoisuutta 24 %. Sitosterolin alentamisen vaikutuksia sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen tässä ryhmässä ei tunneta.

### *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, aorttakeinöläppäleikkaus, aorttastenoosin etenemisestä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, sepelvaltimoiden pallolaajennushoito, epästabiiista 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;  $p = 0,59$ ). Aorttakeinöläppä 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-simvastatiini ryhmässä ja 863 simvastatiiniryhmässä) eivät eronneet merkitsevästi 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 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 etsetimibitabletteja. Etsetimibi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai 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 erityisesti 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 kiertokulusta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

#### Eliminaatio

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

#### Erityisryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

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

##### *Ikääntyneet*

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorten (18–45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vertailukelpoiset etsetimibia 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, etsetimibia ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun etsetimibia annettiin 10 mg:n kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (n = 8; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli noin 1,5-kertainen terveisiin koehenkilöihin (n = 9) verrattuna. Tätä tulosta ei pidetä kliinisesti merkitsevänä. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa.

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

##### *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 etsetimibia (≥ 0,03 mg/kg/vrk) neljän viikon ajan, sappirakon sapon kolesterolipitoisuus nousi 2,5–3,5-kertaiseksi. Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa koirat saivat etsetimibia 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 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 yhdistelmähoitoon liittyvistä farmakokineettisistä ja farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kliinisissä tutkimuksissa ei esiintynyt tällaisia yhteisvaikutuksia. Myopatioita esiintyi rotilla vain annostasoilla, jotka olivat moninkertaisia ihmisen terapeuttiseen annokseen verrattuna (noin 20 kertaa statiinien AUC-arvo ja 500–2000 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 kaniineille eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniinien istukan, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg/kg/vrk. Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tiineillä kaniineilla 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  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumlauryylisulfaatti  
Povidoni  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpikuultavat PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset 14, 28, 30, 50, 98 tai 100 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berliini  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

35143

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.08.2018