

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimib Sandoz 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibiä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 64,1 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea tabletti (7,4 mm x 4,0 mm), jossa yhdellä puolella painatus ”10” ja toisella puolella ”EZT”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia

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

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Yhdistettäessä Ezetimib Sandoz 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 sepelvaltimooireyhtymätapahtuma

10 mg Ezetimib Sandozia 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 Sandoz 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: Ezetimibin 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 Sandozia annetaan yhdessä statiinin kanssa, statiinin lapsipotilaita koskevat annostusohjeet on tarkistettava.

Alle 6-vuotiaat lapset: Ezetimibin 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 Sandoz -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 Sandozia käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Ezetimib Sandozin ja statiinin yhdistelmähoito on kontraindikoitu raskauden ja imetyksen aikana.

Ezetimib Sandozin ja statiinin yhdistelmähoito on kontraindikoitu, 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 Sandozia 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 yläraja (ULN)]. Kun Ezetimib Sandoz -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 sepelvaltimoireyhtymätapahtuma, satunnaistettiin saamaan etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg vuorokaudessa (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9077). 6,0 vuoden pituisen mediaaniseurantaajan aikana peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten (≥ 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 etsetimibiä 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-simvastatiini -ryhmässä 0,7 prosentilla ja lumeryhmässä 0,6 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8).

Lihakset

Etsetimibin tultua kliniseen käyttöön on raportoitu joitakin myopatia- ja rabdomyolyyysitapauksia. Useimmat potilaat, jotka saivat rabdomyolyyysin, käyttivät samanaikaisesti statiinia ja etsetimibiä. Rabdomyolyyysia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään tai kun etsetimibiä 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), Ezetimib Sandozin, statiinin tai näiden muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien lääkkeiden käyttö on heti lopetettava. Kaikkia Ezetimib Sandoz -hoidon aloittavia potilaita on informoitava myopatiavaarasta ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkäriilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arvuudesta 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 mediaaniseuranta-ajan 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 ≥ 10 kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 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 ≥ 10 kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN ja < 10 kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli ≥ 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 etsetimibiä yhdessä 20 mg simvastatiiniannoksen kanssa kerran vuorokaudessa

(n = 4650) tai lumevalmistetta (n = 4620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), myopatian/rabdomyolyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiini -ryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Ezetimib Sandoz -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneiden etsetimibipitoisuuksien 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 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).

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 kypsymiseen kohdistuvia havaittavia vaikutuksia eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia. 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 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 pediatristen 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 Ezetimib Sandozia ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Siklosporiini

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

Antikoagulantit

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

Apuaineet

Ezetimib Sandoz sisältää natriumia ja laktoosia.

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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos 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-asetyyli transferaasin välityksellä.

Kliinisissä interaktiotutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetikkaan yhteiskäytön aikana. Yhtäaikaan 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 laski etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL –kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka Ezetimib Sandozin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Fibraatit

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

Jos Ezetimib Sandozia 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).

Ezetimib Sandozin antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

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

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 siklosporiiniansiota, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibiä nosti etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) toisessa tutkimuksessa

etsetimibiä yksin saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (n = 17) todettiin pitoisuuksiin verrattuna. Toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilailla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi altistuminen etsetimibin kokonaispitoisuudelle verrattuna kontrolliryhmään, joka sai etsetimibiä yksin.

Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä henkilöä, 20 mg etsetimibiä vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annetun siklosporiinin (100 mg kerta-annoksena) kanssa nosti siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli 10 %:n lasku – 51 %:n nousu), verrattuna yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta. Aloitettaessa Ezetimib Sandoz -hoito siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää Ezetimib Sandozia 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 merkittävästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu tapauksia INR-arvon noususta potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoitoon oli lisätty etsetimibi (ks. kohta 4.4). Jos varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariinantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Ezetimib Sandoz, INR-arvoa tulisi seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Ezetimib Sandozin ja statiinin yhdistelmähoito on kontraindikoitu raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Raskaus

Ezetimib Sandozia 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

Ezetimib Sandozia ei pitäisi käyttää imetyksen aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että etsetimibi erittyi imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö 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 markkinoillaolon aikaiset kokemukset)

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibiä 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 etsetimibiä yksinään saaneilla potilailla (n = 2396) ja niitä esiintyi enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla (n = 1159). Näitä haittavaikutuksia havaittiin myös potilailla, jotka saivat etsetimibiä 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 etsetimibiä 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)

Ets e timibi yksinään		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Tutkimukset	Kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo, kohonnut veren kreatiinikinaasi, kohonnut gammaglutamyyli transferaasiarvo, maksan toimintakokeiden muutokset	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, ripuli, ilmavaivat dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi	Yleinen Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihaskouristukset, niskasärky	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen
Verisuonisto	kuumat aallot, hypertensio	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys rintakipu, kipu	Yleinen Melko harvinainen
Muut haittavaikutukset, kun etsetimibiä on annettu yhdessä statiinin kanssa		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Tutkimukset	Kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo	Yleinen
Hermosto	päänsärky	Yleinen
	parestesiat	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen, gastriitti	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihassärky	Yleinen
	selkäsärky, lihasheikkous, raajasärky	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, perifeerinen edeema	Melko harvinainen

Markkinoillaolon aikaiset kokemukset (yhdessä statiinin kanssa tai ilman)		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Veri ja imukudos	trombosytopenia	Tuntematon
Hermosto	heitehuimaus, parestesia	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenahdistus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	pankreatiitti, ummetus	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	erythema multiforme	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihassärky, myopatia/rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksi ja angioedeema	Tuntematon
Maksa ja sappi	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	depressio	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 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 transaminaasien nousujen (> 3 x viitearvojen yläraja 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, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria (6–10-vuotiaita) potilaita (n = 138), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ($\geq 3x$ viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 prosentilla (1 potilaalla) etsetimibiä saaneista ja 0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiiniinääsiarvoja ($\geq 10x$ 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 ($\geq 3x$ viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 prosentilla (4 potilaalla) etsetimibiä/simvastatiinia saaneista ja 2 prosentilla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiiniinääsiarvojen ($\geq 10x$ 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 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 mediaaniseurantaajan 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 ≥ 10 kertaa ULN, tai kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 ja < 10 kertaa ULN. Rabdomyolysin ilmaantuvuus oli 0,1 % etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla ja 0,2 % simvastatiinia saaneilla, kun rabdomyolyyssi määriteltiin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin CK-arvo, joka oli ≥ 10 kertaa ULN ja johon liittyi näyttöä munuaisvauriosta, kaksi peräkkäin havaittua CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa ULN ja < 10 kertaa ULN ja joihin liittyi näyttöä munuaisvauriosta, tai CK-arvo, joka oli $\geq 10 000$ IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta. Peräkkäisten transaminaasiarvojen kohoamisten ($\geq 3 \times$ 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 sairaalahoitajaksojen 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-simvastatiini -ryhmässä ja 9,8 % lumeryhmässä). Myopatian/rabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiini -hoitoa saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä 0,1 %. Transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa ($> 3 \times$ viitearvojen yläraja) havaittiin 0,7 prosentilla etsetimibi-simvastatiini -ryhmän ja 0,6 prosentilla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.4). Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä etukäteen määritellyissä haittatapahtumissa, joita olivat syöpä (9,4 % etsetimibi-simvastatiini -ryhmässä 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 etsetimibiä yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat plaseboa, 1 potilaalla 917:stä (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 rabdomyolyyysiä kuin asianmukaisiin vertailuhoitoin (plasebo tai statiini yksinään). (Ks. kohta 4.4.)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55
FI-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 hyperkolesterolemiata sairastavalle potilaalle 40 mg/vrk enintään 56 vuorokauden ajan. Eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia, kun etsetimibiä 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: C10A X09.

Vaikutusmekanismi

Ezetimib Sandoz kuuluu uuteen veren lipidejä vähentävien lääkeaineiden luokkaan, ja se estää selektiivisesti kolesterolin imeytymistä suolistosta. Ezetimib Sandoz on tehokas suun kautta annettuna, ja sen vaikutusmekanismi poikkeaa muiden kolesterolia alentavien lääkeaineryhmien (esim. statiinien, sappihappoja sitovien aineiden [resiinien], fibraattijohdosten) vaikutusmekanismeista. Etsetimibin vaikutuskohde molekyylyitasolla on sterolien kuljettaja, Niemann-Pick C1 Like 1(NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin 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 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 kokonaiskolesterolin- 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

Kontrolloiduissa 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 etsetimibiä 10 mg tai plaseboa aikaisemman statiinihoidon lisäksi.

Niistä statiinia saaneista potilaista, joiden LDL-kolesteroli ei ollut tavoitetasolla tutkimuksen alkaessa (~82 %), merkittävästi useampi etsetimibi-ryhmään (72 %) kuin plaseboryhmään (19 %) satunnaistetuista potilaista oli saavuttanut LDL-kolesterolin tavoitetason, kun tutkimuksen päätemuuttuja (end point) saavutettiin. Vastaava LDL-kolesterolin lasku oli merkittävästi erilainen (etsetimibi 25 % ja plasebo 4 %). Aikaisempaan statiinihoitoon lisätty etsetimibi vähensi myös merkittävästi 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 etsetimibiä vähensi merkittävästi 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 tromboplastiiniaikaan 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 etsetimibiä 10 mg ja simvastatiinia 80 mg (n = 357) tai simvastatiinia 80 mg yksinään (n = 363) kahden vuoden ajan. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmähoiton vaikutusta kaulavaltimon seinämäpaksuuteen (intima-media thickness, IMT) pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Tämän korvikemuuttujan vaikutusta sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole toistaiseksi osoitettu.

Ensisijainen päätemuuttuja oli kaulavaltimon kaikkien kuuden segmentin seinämäpaksuuksien keskiarvon muutos, eikä siinä havaittu 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 merkittävästi 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 etsetimibiä 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 etsetimibiä 10 mg yhdessä simvastatiinin (10, 20 tai 40 mg) kanssa tai simvastatiinia (10, 20 tai 40 mg) yksinään 6 viikon ajan, etsetimibiä yhdessä simvastatiinin 40 mg kanssa tai simvastatiinia 40 mg yksinään seuraavien 27 viikon ajan ja sen jälkeen avoimessa jatkotutkimuksessa etsetimibiä yhdessä simvastatiinin (10 mg, 20 mg tai 40 mg) kanssa 20 viikon ajan.

Viikolla 6 etsetimibin ja simvastatiinin (kaikki annokset) yhdistelmähoito oli laskenut merkitsevästi seuraavia arvoja pelkkään simvastatiiniin (kaikki annokset) verrattuna: kokonaiskolesteroli (etsetimibi+simvastatiini 38 %, simvastatiini 26 %), LDL-kolesteroli (49 %, 34 %), apoB (39 %, 27 %) ja non-HDL-kolesteroli (47 %, 33 %). Näiden kahden hoitoryhmän tulokset olivat samanlaiset triglyseridi- ja HDL-kolesteroliarvojen osalta (triglyseridi -17 % ja -12 % ja HDL-kolesteroli +7 % ja +6 %). Viikon 33 tulokset vastasivat viikon 6 tuloksia, ja NCEP:n ja AAP:n (American Academy of Pediatrics) suositusten mukaisen LDL-kolesterolin tavoitearvon (<2,8 mmol/l (110 mg/dl)) saavutti merkitsevästi suurempi osa etsetimibin ja simvastatiinin 40 mg yhdistelmähoitoa saaneista (62 %) kuin pelkkää simvastatiinia 40 mg saaneista (25 %) 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 potilaille annettun 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 sairaalaanotosta äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (joko äkillisen sydäninfarktin tai epästabiliin angina pectoriksen) vuoksi. Potilaiden LDL-kolesteroli oli $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) heidän tullessaan sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi, jos he eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä, tai $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl), jos he käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä. Kaikki potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg (n = 9067) tai simvastatiinia 40 mg (n = 9077), ja seuranta-ajan mediaani oli 6,0 vuotta. Potilaat olivat iältään keskimäärin 63,6 vuotta; 76 % oli miehiä, 84 % oli valkoihoisia ja 27 %:lla oli diabetes. Keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo tutkimuksen mukaanottokriteerin täyttymishetkellä oli 2,1 mmol/l (80 mg/dl) potilailla, jotka käyttivät rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 6390), ja 2,6 mmol/l (101 mg/dl) potilailla, jotka eivät käyttäneet rasva-arvoja alentavaa lääkitystä (n = 11 594). 34 % potilaista sai statiinihoitoa ennen sairaalaanottoa tutkimuksen mukaanottokriteerinä olleen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi. Yhden vuoden kohdalla hoitoa jatkaneiden potilaiden keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo oli 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja

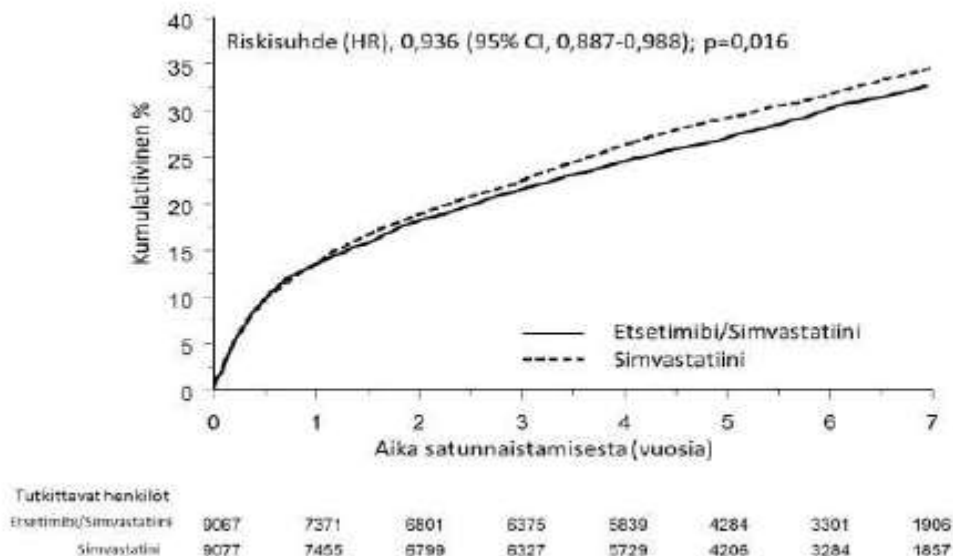
1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä. Yleensä rasva-arvot saatiin potilailta, jotka jatkoivat tutkimushoitoa.

Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistelmä, joka muodostui kardiovaskulaarikuolemasta, merkittävästä sepelvaltimotapahtumasta (määriteltiin kuolemaan johtamattomaksi sydäninfarktiksi, dokumentoiduksi sairaalahoitoa vaativaksi epästabiiliksi 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 etsetimibiä ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 1). Hemorragisen aivohalvauksen riskiä ei ole arvioitu pitkällä aikavälillä, kun etsetimibiä annetaan yhtäaikaisesti 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: Etsetimibin/simvastatiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttujaan, 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 ^a (N = 9067)		Simvastatiini 40 mg ^b (N = 9077)		Riskisuhde (HR) (95 % CI)	p-arvo
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Ensisijainen tehon yhdistelmäpääte muuttuja						
(kardiovaskulaarikuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Toissijaiset tehon yhdistelmäpääte muuttujat						
Sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolema (kaikki syyt)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatio, kuolemaan johtamaton aivohalvaus	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Ensisijaisen yhdistelmäpääte muuttujan osatekijät ja valikoidut tehon pääte muuttujat (mainittujen tapahtumien ensimmäiset ilmenemiset milloin tahansa)						
Kardiovaskulaarikuolema	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma:						
- Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
-Sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
-Sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,866; 1,1012)	0,107
Kuolemaan johtamaton aivohalvaus	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Kaikki sydäninfarktit (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Kaikki aivohalvaukset (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
-Ei-hemorraginen aivohalvaus ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
-Hemorraginen aivohalvaus	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Kuolema mistä tahansa syystä	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

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

^c Kaplan-Meier-estimaatti 7 vuoden kohdalla.

^d sisältää iskeemisen aivohalvauksen tai määrittelemättömän 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. Kiinteän 10 mg etsetimibin ja 20 mg simvastatiinin annosyhdistelmä-ryhmässä oli yhteensä 4650 potilasta ja lumeryhmässä 4620 potilasta, ja seuranta-ajan pituus oli keskimäärin 4,9 vuotta (mediaani). Potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, ja 63 % oli miehiä ja 72 % valkoihoisia. Diabetesta sairasti 23 % potilaista, ja arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli keskimäärin 26,5 ml/min/1,73 m² (keskiarvo) potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa. Rasva-arvot eivät olleet hyväksymiskriteeri. LDL-kolesteroliarvojen keskiarvo oli lähtötilanteessa 2,8 mmol/l (108 mg/dl). Vuoden kuluttua, kun mukana olivat myös potilaat, jotka eivät enää käyttäneet tutkimuslääkettä, LDL-kolesteroli oli laskenut 26 % pelkkää simvastatiinia 20 mg saaneessa ryhmässä ja 38 % 10 mg etsetimibiä ja 20 mg simvastatiinia saaneessa ryhmässä lumeryhmään 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 etsetimibi-simvastatiini -ryhmään (n = 4193) tai lumeryhmään (n = 4191). Toissijaisissa analyyseissä analysoitiin sama tapahtumien yhdistelmä etsetimibi-simvastatiini -ryhmään (n = 4650) tai lumeryhmään (n = 4620) (tutkimuksen lähtötilanteessa tai vuoden kuluttua) satunnaistetussa koko kohortissa, sekä tämän yhdistelmän eri osatekijät.

Ensisijaisen päätemuuttujan analyysi osoitti, että etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa vähensi merkittävien verisuonitapahtumien riskiä merkitsevästi (tapahtumia todettiin 749 potilaalla lumeryhmässä ja 639 potilaalla etsetimibi-simvastatiini -ryhmässä), ja suhteellinen riskin väheneminen oli 16 % (p = 0,001).

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

Taulukossa 2 on esitetty merkittävien verisuonitautitapahtumien yksittäiset osatekijät kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa pienensi merkitsevästi aivohalvauksen ja revaskularisaatioiden riskiä, ja kuolemaan johtamattomien sydäninfarktien ja sydänkuolemien määrässä todettiin numeerisia eroja etsetimibi-simvastatiiniyhdistelmän hyväksi, mutta erot eivät olleet merkitseviä.

Taulukko 2

Merkittävät verisuonitautitapahtumat hoitoryhmittäin kaikilla satunnaistetuilla potilailla SHARP -tutkimuksessa^a

Tapahtuma	10 mg etsetimibi 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	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66–1,05)	0,12

sydäninfarkti				
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 Hoitoaikeeseen perustuva (*intention-to-treat*) analyysi kaikista SHARP-potilaista, jotka satunnaistettiin etsetimibi-simvastatiini- tai lumeryhmään joko lähtötilanteessa tai 1 vuoden kuluttua.

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

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

12 viikon satunnaistettuun kaksoissokkoutukseen 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 merkitsevästi, 15 %:lla, verrattuna monoterapiana annetun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:an.

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 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 verisuonisairaouden riskin pienentämiseksi. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1 plaseboa tai etsetimibin (10 mg/vrk) ja simvastatiinin (40 mg/vrk) yhdistelmähoitoa saavaan ryhmään.

Ensisijainen päätemuuttuja oli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien yhdistetty määrä. Näihin kuuluivat

sydän- ja verisuonikuolema, aorttakeinoläppäleikkaus, aorttastenoosin etenemisestä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, sepelvaltimoiden pallolaajennushoito, epästabailista angina pectoriksesta johtuva sairaalahoito 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 merkittävästi plaseboon verrattuna. Ensisijainen lopputulosmuuttuja esiintyi 333 potilaalla (35,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 355 potilaalla (38,2 %) plaseboryhmässä (riskisuhde etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,83–1,12; $p = 0,59$). Aorttakeinoläppä asennettiin 267 potilaalle (28,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 278 potilaalle (29,9 %) plaseboryhmässä (vaarasuhde 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 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 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 injektioesteisiin.

Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin hyötyosuuteen käytettäessä 10 mg:n Etsetimib Sandoz -tabletteja. Etsetimib Sandoz 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 erittyy sen jälkeen sappeen. Kaikilla tutkituilla lajeilla on todettu hyvin vähäistä oksidatiivista metaboliaa (I vaiheen reaktio). Etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi ovat tärkeimmät plasmassa tavatut lääkeaineesta peräisin olevat yhdisteet, ja etsetimibin osuus on 10-20 % ja etsetimibiglukuronidin osuus 80-90 % koko lääkeaineen pitoisuudesta plasmassa. Sekä etsetimibi että etsetimibiglukuronidi eliminoituvat hitaasti plasmasta, ja viitteitä merkittävästä enterohepaattisesta kiertokulusta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

Eliminaatio

Koehenkilöille suun kautta annettun ^{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.

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- ja HeFH- potilaat.

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 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 etsetimibiipitoisuus vaikuttaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla > 9) sairastaviin potilaisiin, Ezetimib Sandozia 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 merkittävänä. 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 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. Ezetimib Sandozin 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 karsinogeneenisuustutkimusten 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
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Purkit:

Avaamisen jälkeen: 9 kuukautta. Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkit: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Al/Al –läpipainopakkaus tai PVC/PVDC/Al –läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ja 100 (sairaalapakkaus) tablettia.

Valkoiset HDPE-purkit, joissa valkoinen polypropyleenikorkki turvasulkimella ja silikageeliä sisältävällä LDPE kapselilla. Purkeissa on 100 tablettia ja 250 tablettia (vain sairaalakäyttöön ja annosjakeluun).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30418

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.03.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2020