

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ezetimib Actavis 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg etsetimibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 63 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen tabletti, jonka koko on 8 mm x 4 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”713” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia

Ezetimib Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis -hoidon aikana.

Antoreitti on suun kautta. Suositeltu annos on yksi Ezetimib Actavis 10 mg -tabletti päivässä. Ezetimib Actavis voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Yhdistettäessä Ezetimib Actavis statiiniin on joko käytettävä asianomaisen statiinin normaalia aloitusannosta tai jatkettava jo vakiintunutta suurempaa statiiniannosta. Yhdistelmähoidossa on tutustuttava käytettävän statiinin annostusohjeisiin.

Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimoihtymätapahtuma

Sepelvaltimotautia sairastaville potilaille, joilla on aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimoihtymätapahtuma, voidaan antaa sydän- ja verisuonitapahtumien vähentämiseksi edelleen 10 mg Ezetimib Actavis -valmistetta yhdessä statiinin kanssa, jonka kardiovaskulaarinen hyöty on osoitettu.

Yhteiskäyttö sappihappoa sitovien aineiden kanssa

Ezetimib Actavis pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovien aineiden ottamista tai aikaisintaan 4 tuntia sen jälkeen.

Iäkkäät potilaat

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 Actavis -valmistetta 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 Actavis -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 Actavis -valmistetta käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

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

Ezetimib Actavis -valmisteen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on aktiivinen maksasairaus tai jos seerumin transaminaasipitoisuudet ovat olleet pitkään koholla eikä siihen tiedetä syytä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun Ezetimib Actavis -valmistetta käytetään yhdessä statiinin kanssa, tutustu käytettävän statiinin valmisteyhteenvedoon.

Maksaentsyymit

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa etsetimibia on annettu yhdessä statiinin kanssa, on havaittu peräkkäisissä mittauksissa kohonneita transaminaasiarvoja [$\geq 3x$ viitearvojen yläraja (ULN)]. Kun etsetimibihoitoa 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 = 9 067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9 077). 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana peräkkäisissä mittauksissa koholla olleiden transaminaasiarvojen ($\geq 3x$ ULN) ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 2,5 % ja simvastatiinia saaneilla 2,3 % (ks. kohta 4.8).

Kliinisessä vertailututkimuksessa, jossa yli 9 000 kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia yhdessä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), peräkkäisissä mittauksissa koholla olleita transaminaasiarvoja ($> 3x$ viitearvojen yläraja) havaittiin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,7 %:lla ja lumeryhmässä 0,6 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8).

Luustolihakset

Etsetimibin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu myopatia- ja rabdomyolyytitapauksia. Useimmat potilaat, joille kehittyi rabdomyolyyysi, 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 lisääntynyt rabdomyolyyysin riski. Jos lihasoireiden perusteella epäillään myopatiaa tai se on varmistettu toteamalla kreatiini-kinaasipitoisuus (CK), joka on $> 10x$ viitearvojen ylärajan (ULN), etsetimibin, statiinin tai muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien tällaisten lääkkeiden käyttö on heti lopetettava. Kaikille Ezetimib Actavis -hoidon aloittaville potilaille on kerrottava myopatian riskistä, ja heitä on kehoitettava ilmoittamaan selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta viipymättä lääkärille (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 = 9 067) tai simvastatiinia 40 mg vuorokaudessa (n = 9 077). 6,0 vuoden pituisen seuranta-ajan (mediaani) aikana myopatian ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,2 % ja simvastatiinia saaneilla 0,1 %. Myopatia määriteltiin tällöin selittämättömäksi lihasheikkoudeksi tai -kivuksi, johon liittyi seerumin kreatiini-kinaasipitoisuus (CK), joka oli ≥ 10 kertaa ULN, tai kaksi peräkkäistä CK-arvoa, jotka olivat ≥ 5 kertaa, mutta < 10 kertaa, ULN. Rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,1 % ja simvastatiinia saaneilla 0,2 %, 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 $\geq 10 000$ IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta (ks. kohta 4.8.).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa yli 9 000 kroonista munuaistautia sairastavalle potilaalle annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia yhdessä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa vuorokaudessa

(n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620) (seuranta-ajan mediaani 4,9 vuotta), myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,2 % ja lumeryhmässä 0,1 % (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Ezetimib Actavis -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneiden etsetimibipitoisuuksien vaikutuksia näihin potilasryhmiin 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).

Ezetimib Actavis -valmistetta 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).

Ezetimib Actavis -valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdessä simvastatiinin yli 40 mg:n vuorokausiannosten kanssa ei ole tutkittu 10–17-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa.

Ezetimib Actavis -valmisteen 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 Ezetimib Actavis -hoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole tutkittu.

Fibraatit

Ezetimib Actavis -valmisteen tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole varmistettu.

Jos Ezetimib Actavis -valmistetta ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitaasia, sappirakko on aiheellista tutkia, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Siklosporiini

Ezetimib Actavis -hoidon aloittamisessa siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää Ezetimib Actavis -valmistetta ja siklosporiinia, siklosporiinipitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.5).

Antikoagulantit

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoidon lisätään Ezetimib Actavis, INR-arvoa (International Normalised Ratio) pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetiikkaan yhteiskäytön aikana. Samaan aikaan etsetimibin kanssa annettu simetidiini ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen.

Antasidit

Antasidien samanaikainen käyttö hidasti etsetimibin imeytymistä, mutta ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen. Imeytymisen hidastumisen ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää.

Kolestyramiini

Kolestyramiinin samanaikainen käyttö pienensi etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka Ezetimib Actavis -valmisteen lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Fibraatit

Lääkäreiden pitää ottaa huomioon mahdollinen kolelitaasin ja sappirakkosairauden riski fenofibraattia ja Ezetimib Actavis -valmistetta saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos Ezetimib Actavis -valmistetta ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitaasia, sappirakko on tarpeen tutkia, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

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

Ezetimib Actavis -valmisteen antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

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

Statiinit

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

Siklosporiini

Kahdeksalla munuaisensiirtopotilaalla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat siklosporiinia vakioannoksina, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibia suurensi etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) verrattuna pitoisuuksiin, jotka todettiin toisessa tutkimuksessa pelkästään etsetimibia saaneilla terveillä verrokeilla (n = 17). Eräässä 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 pelkästään etsetimibia. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä tutkittavaa, 20 mg etsetimibia vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annettun siklosporiinin (100 mg kerta-annoksena) kanssa suurensi siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli 10 %:n pieneneminen – 51 %:n suureneminen) verrattuna yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Samanaikaisesti annettun etsetimibin vaikutuksesta

siklosporiinialtistukseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta. Ezetimib Actavis -hoidon aloittamisessa siklosporiinia saavalle potilaalle on syytä noudattaa varovaisuutta. Jos potilas käyttää Ezetimib Actavis -valmistetta ja siklosporiinia, siklosporiinipitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit

Kahdellatoista terveellä aikuisella miehellä tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu INR-arvon suurenemista potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoitoon oli lisätty etsetimibi. Jos varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariinantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Ezetimib Actavis, INR-arvoa pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ezetimib Actavis -valmisteen ja statiinin yhdistelmähoito on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Tutustu myös käytettävän statiinin valmisteyhteenvetoon.

Raskaus

Ezetimib Actavis -valmistetta tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Ezetimib Actavis -valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa.

Etsetimibimonoterapialla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion ja sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ezetimib Actavis -valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että etsetimibi erittyy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö etsetimibi ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Etsetimibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Etsetimibi ei vaikuttanut 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

Kliiniset tutkimukset

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibia annettiin 10 mg/vrk yksinään 2 396 potilaalle, yhdessä statiinin kanssa 11 308 potilaalle tai yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samankaltainen etsetimibihoidon ja lumehoidon yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibihoidon ja lumehoidon aikana.

Etsetimibi yksinään tai yhdessä statiinin kanssa:

Ezetimibiä yksinään saaneilla potilailla (n = 2 396) havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, ja niiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (n = 1 159). Näitä haittavaikutuksia havaittiin myös potilailla, jotka saivat ezetimibivalmistetta yhdessä statiinin kanssa (n = 11 308), ja niiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin statiinia yksinään saaneilla potilailla (n = 9 361). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin raporteista, joissa ezetimibivalmistetta on käytetty yksinään tai yhdessä statiinin kanssa.

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

Etsetimibimonoterapia		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen
Verisuonisto	kuumat aallot, hypertensio	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, ripuli, ilmavaivat	Yleinen
	dyspepsia, ruokatorven refluksitauti, pahoinvointi	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihaskouristukset, niskasärky	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys	Yleinen
	rintakipu, kipu	Melko harvinainen
Tutkimukset	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo, kohonnut veren kreatiinikinaasipitoisuus, kohonnut gammaglutamyyliitransferaasipitoisuus, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Melko harvinainen

Muut haittavaikutukset, kun etsetimibia on annettu yhdessä statiinin kanssa		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
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
Tutkimukset	kohonnut ALAT- ja/tai ASAT-arvo	Yleinen

Valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus (yhdessä statiinin kanssa tai ilman)		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys
Veri ja imukudos	trombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksi ja angioedeema	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	masennus	Tuntematon
Hermosto	heitehuimaus, parestesiat	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenhadistus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	pankreatiitti, ummetus	Tuntematon
Maksa ja sappi	maksatulehdus, sappikivitauti, sappirakkotulehdus	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

Etsetimibi yhdessä fenofibraatin kanssa:

Ruoansulatuselimistö: vatskipu (yleinen)

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 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 transaminaasipitoisuuksien kohoamisen (> 3x viitearvojen yläraja peräkkäisissä mittauksissa) ilmaantuvuus (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 korjattuna. Kolekystektomia tehtiin fenofibraattia monoterapiana saaneiden hoitoryhmässä 0,6 %:lle (0,0; 3,1) potilaista ja ja etsetimibia yhdessä fenofibraatin kanssa saaneiden hoitoryhmässä 1,7 %:lle (0,6; 4,0) potilaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Pediatriset potilaat (6–17-vuotiaat)

Tutkimuksessa, jossa oli mukana heterosygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatrisia (6–10-vuotiaita) potilaita (n = 138), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (≥ 3x viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 %:lla (1 potilaalla) etsetimibia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiiniinipitoisuuksia (≥ 10x ULN) ei todettu. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

Erillisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia nuoria (10–17-vuotiaita) potilaita (n = 248), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (≥ 3x viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 %:lla (4 potilaalla) etsetimibia/simvastatiinia saaneista ja 2 %:lla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiiniinipitoisuuksien (≥ 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 = 9 067, joista 6 %:lla annos suurennettiin 10/80 mg:aan etsetimibia ja simvastatiinia) tai simvastatiinia 40 mg saanutta potilasta (n = 9 077, joista 27 %:lla annos suurennettiin 80 mg:aan simvastatiinia), turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset 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 etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,2 % ja simvastatiinia saaneilla 0,1 %, 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. Rabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 0,1 % ja simvastatiinia saaneilla 0,2 %, 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 $\geq 10 000$ IU/l ilman näyttöä munuaisvauriosta. Peräkkäisissä mittauksissa koholla olleiden transaminaasipitoisuuksien ($\geq 3x$ ULN) ilmaantuvuus oli etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla 2,5 % ja simvastatiinia saaneilla 2,3 % (ks. kohta 4.4). Sappirakkoon liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,1 %:lla etsetimibia ja simvastatiinia saaneista ja 3,5 %:lla simvastatiinia saaneista potilaista. Kolekystektomiasta johtuneita sairaalahoitajaksoja oli 1,5 %:lla potilaista kummassakin hoitoryhmässä. Syöpä (määriteltiin miksi tahansa uudeksi syöväksi) 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 9 000 potilaalle annettiin joko kiinteänä annosyhdistelmänä 10 mg etsetimibia ja 20 mg simvastatiinia vuorokaudessa (n = 4 650) tai lumevalmistetta (n = 4 620), turvallisuusprofiilit olivat verrannolliset 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 verrannolliset (etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 10,4 % ja lumeryhmässä 9,8 %). Myopatian/rabdomyolyyisin ilmaantuvuus oli etsetimibi-simvastatiini-hoitoa saaneessa ryhmässä 0,2 % ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä 0,1 %. Kohonneita transaminaasipitoisuuksia ($> 3x$ viitearvojen ylärajan) havaittiin peräkkäisissä mittauksissa 0,7 %:lla etsetimibi-simvastatiiniryhmän ja 0,6 %:lla lumeryhmän potilaista. Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevästi lisääntyneitä ilmaantuvuutta ennalta määritellyissä haittatapahtumissa, joita olivat syöpä (9,4 % etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 9,5 % lumeryhmässä), maksatulehdus, kolekystektomia tai sappikivikomplikaatiot tai haimatulehdus.

Laboratorioarvot

Kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasipitoisuuksien suurenemista (ALAT ja/tai ASAT $\geq 3x$ viitearvojen yläraja, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa yhtä yleisesti etsetimibin (0,5 %) ja lumevalmisteen (0,3 %) yhteydessä. Yhdistelmähoitotutkimuksissa ilmaantuvuus oli 1,3 %:lla Ezetimib Actavis -valmisteen ja statiinin yhdistelmää ja 0,4 %:lla pelkkää statiinia saaneista potilaista. Pitoisuuden kohoaminen oli yleensä oireetonta eikä siihen liittynyt kolestaasia. Pitoisuudet palautuivat lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin kreatiini-kinaasipitoisuuksia (CK), jotka olivat $> 10x$ viitearvojen ylärajan 4 potilaalla 1 674:stä (0,2 %) potilaasta, jotka saivat etsetimibia yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %) potilaasta, jotka saivat lumevalmistetta, 1 potilaalla 917:sta (0,1 %) potilaasta, jotka saivat etsetimibia ja statiinia yhdessä, ja 4 potilaalla 929:stä (0,4 %) potilaasta, jotka saivat statiinia yksinään. Etsetimibiin ei liittynyt myopatiaa tai rabdomyolyyysiä yleisemmin kuin oleellisiin vertailuhoitoihin (lumevalmiste 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle tutkittavalle 50 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan tai 18 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.

Muutamia etsetimibin yliannostustapauksia on raportoitu eikä useimpiin niistä ole liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX09

Vaikutusmekanismi

Etsetimibi kuuluu 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 molekyylitasolla 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 % lumevalmisteeseen 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 kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuuteen ja kääntäen verrannollisia HDL-kolesterolipitoisuuteen.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Primaarinen hyperkolesterolemia

Kahdeksan viikon lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 769 hyperkolesterolemiapotilasta, jotka saivat jo ennestään pelkkää statiinihoitoa eivätkä olleet saavuttaneet NCEP-suosituksen (National Cholesterol Education Program) mukaista LDL-kolesterolin tavoitepitoisuutta (lähtötilanteesta riippuen 2,6-4,1 mmol/l). Näille potilaille annettiin satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia tai lumevalmistetta aikaisemman statiinihoidon lisäksi.

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

Kahdessa satunnaistetussa 12 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 719 primaarista hyperkolesterolemiata sairastavaa potilasta, 10 mg etsetimibia vähensi merkittävästi kokonaiskolesteroli- (13 %), LDL-kolesteroli- (19 %), apoB- (14 %) ja triglyseridipitoisuutta (8 %) ja lisäsi HDL-kolesterolipitoisuutta (3 %) lumevalmisteeseen verrattuna. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuteen plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut trombotoplastiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidipitoisuutta pienentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

Kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ENHANCE) heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastaville 720 potilaalle annettiin satunnaistetusti joko yhdistelmähoitona 10 mg etsetimibia ja 80 mg simvastatiinia (n = 357) tai 80 mg simvastatiinia 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 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 10 mg etsetimibia ja 80 mg simvastatiinia saaneessa ryhmässä 0,0111 mm ja 80 mg pelkkää simvastatiinia saaneessa ryhmässä 0,0058 mm kaksi vuotta kestäneen tutkimusjakson aikana (kaulavaltimon seinämäpaksuuden lähtötilanteen keskiarvo oli 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 suureneminen oli molemmissa hoitoryhmissä samansuuruinen. Etsetimibin (10 mg) ja simvastatiinin (80 mg) yhdistelmän käytössä 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-kolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa 3,74–9,92 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia 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 tyttöjä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaiden LDL-kolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa 4,1–10,4 mmol/l, ja he saivat satunnaistetusti joko 10 mg etsetimibia yhdessä simvastatiinin (10, 20 tai 40 mg) kanssa tai simvastatiinia (10, 20 tai 40 mg) yksinään 6 viikon ajan, etsetimibia yhdessä 40 mg:n simvastatiiniannosten kanssa tai 40 mg simvastatiinia 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 seuraavia arvoja merkitsevästi pelkkään simvastatiiniin (kaikki annokset) verrattuna: kokonaiskolesteroli (38 % vs. 26 %), LDL-kolesteroli (49 % vs. 34 %), apoB (39 % vs. 27 %) ja non-HDL-kolesteroli (47 % vs. 33 %). Näiden kahden hoitoryhmän tulokset olivat samankaltaiset triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuuksien 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 tavoitepitoisuuden (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) saavutti merkitsevästi suurempi osa etsetimibin ja 40 mg:n simvastatiiniannosten yhdistelmähoitoa saaneista (62 %) kuin 40 mg pelkkää simvastatiinia 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 pediatrien potilaiden 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, aktiivisella aineella kontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 18 144 potilasta, jotka otettiin mukaan tutkimukseen 10 päivän kuluessa äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (joko äkillisen sydäninfarktin tai epästabiliin angina pectoriksen) vuoksi sairaalahoitoon joutumisesta. Potilaiden tullessa sairaalaan äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi heidän LDL-kolesterolipitoisuutensa oli $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl), jos he eivät käyttäneet lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä, tai $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl), jos he käyttivät lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä. Kaikki potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko etsetimibia ja simvastatiinia 10/40 mg (n = 9 067) tai 40 mg simvastatiinia (n = 9 077), ja seuranta-ajan mediaani oli 6,0 vuotta. Potilaat olivat iältään keskimäärin 63,6 vuotta; 76 % oli miehiä, 84 % oli valkoihaisia ja 27 %:lla oli diabetes. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus tutkimuksen mukaanottokriteerin täyttymishetkellä

oli 2,1 mmol/l (80 mg/dl), jos potilas käytti lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä (n = 6 390), ja 2,6 mmol/l (101 mg/dl), jos potilas ei käyttänyt lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä (n = 11 594). 34 % potilaista sai statiinihoitoa ennen sairaalahoitoon joutumista tutkimuksen mukaanottokriteerinä olleen äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän vuoksi. Hoitoa jatkaneiden potilaiden keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus yhden vuoden kohdalla 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.

Lipidipitoisuus saatiin yleensä potilailta, jotka jatkoivat tutkimushoitoa.

Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistelmä, joka muodostui kardiovaskulaarikuolemasta, merkittävästä sepelvaltimotapahtumasta (määriteltiin kuolemaan johtamattomaksi sydäninfarktiksi, dokumentoiduksi sairaalahoitoa vaativaksi epästabiiiksi angina pectorikseksi tai miksi tahansa sepelvaltimon revaskularisaatiotoimenpiteeksi, joka tehdään aikaisintaan 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen) ja kuolemaan johtamattomasta aivohalvauksesta. Tutkimus osoitti, että simvastatiinihoitoon lisätty etsetimibi tuotti lisähyötyä ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan eli kardiovaskulaarikuoleman, merkittävän sepelvaltimotapahtuman ja kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen vähenemisen suhteen verrattuna pelkkään simvastatiiniin (riskin suhteellinen vähenemä 6,4 %, p = 0,016).

Ensisijainen päätetapahtuma todettiin 2 572 potilaalla 9 067 potilaasta (7 vuoden Kaplan–Meier-luku [KM] 32,72 %) etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 2 742 potilaalla 9 077 potilaasta (7 vuoden KM-luku oli 34,67 %) pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmässä (ks. kuva 1 ja taulukko 1).

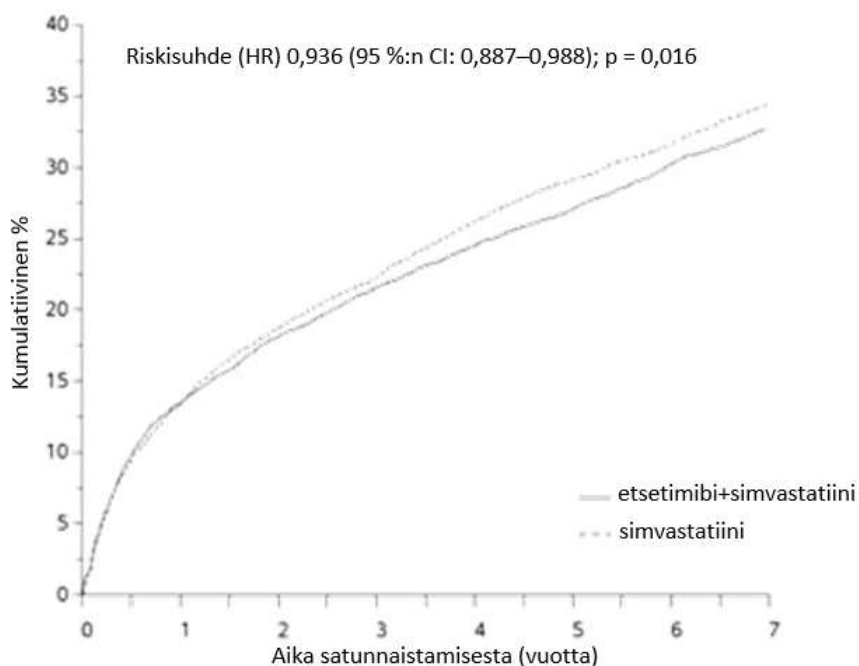
Tämä lisähyöty on oletettavasti samankaltainen, kun etsetimibia annetaan samanaikaisesti muiden statiinien kanssa, joiden on osoitettu pienentävän tehokkaasti sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Kokonaiskuolleisuus säilyi tässä korkean riskin ryhmässä muuttumattomana (ks. taulukko 1).

Kokonaishyöty oli nähtävissä aivohalvausten suhteen, mutta pieni ei-merkitsevä hemorragisten aivohalvausten määrän lisääntyminen todettiin etsetimibia ja simvastatiinia saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia saaneiden ryhmään (ks. taulukko 1). Hemorragisen aivohalvauksen riskiä ei ole arvioitu pitkällä aikavälillä, kun etsetimibia annetaan yhdessä tehokkaamman statiinin kanssa.

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

Kuva 1: Etsetimibiin ja simvastatiinin yhdistelmän vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpääteomuutukseen, joka oli kardiovaskulaarikuolema, merkittävä sepelvaltimotapahtuma tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus



Riskiryhmän tutkittavien lkm	etsetimibi+simvastatiini	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
simvastatiini	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857	

Taulukko 1

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

Tulos	Ets e timibi+simvas tatiini 10/40 mg ^a (N = 9 067)		Simvas tatiini 40 mg ^b (N = 9 077)		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)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Toissijaiset tehon yhdistelmäpääte muuttujat						
Sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolema	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035

(kaikki syyt)						
Kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatio, kuolemaan johtamaton aivohalvaus	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Ensisijaisen yhdistelmäpääte muuttujan osatekijät ja valikoidut tehon pääte muuttajat (mainittujen tapahtumien ensimmäiset ilmenemiset milloin tahansa)						
Kardiovaskulaarikuolema	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Merkittävä sepelvaltimotapahtuma:						
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Sepelvaltimon revaskularisaatio 30 päivän jälkeen	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Kuolemaan johtamaton aivohalvaus	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Kaikki sydäninfarktit (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Kaikki aivohalvaukset (kuolemaan johtaneet ja johtamattomat)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ei-hemorraginen aivohalvaus ^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	1 215	15,36 %	1 231	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 luvemvertailututkimus, jossa oli mukana 9 438 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta, joista kolmannes oli tutkimuksen alkaessa dialyysihoidossa. Kiinteäannoksisen 10 mg:n etsetimibiin ja 20 mg:n simvastatiinin yhdistelmän ryhmässä oli yhteensä 4 650 potilasta ja lumeryhmässä 4 620 potilasta. 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 m² potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa. Lipidipitoisuus ei ollut tutkimuksen sisäänottokriteeri. LDL-kolesterolipitoisuuksien keskiarvo oli lähtötilanteessa 108 mg/dl. Kun huomioidaan myös potilaat, jotka eivät enää käyttäneet tutkimuslääkettä, LDL-kolesterolipitoisuus oli vuoden kuluttua pienentynyt 20 mg pelkkää simvastatiinia saaneessa ryhmässä 26 % ja 10 mg etsetimibia ja 20 mg simvastatiinia saaneessa ryhmässä 38 % 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 revaskularisaatiomenpide) vain niistä potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4 193) tai lumeryhmään (n = 4 191). Toissijaisissa analyyseissä analysoitiin sama tapahtumien yhdistelmä etsetimibi-simvastatiiniryhmään (n = 4 650) tai lumeryhmään (n = 4 620) (tutkimuksen lähtötilanteessa tai yhden vuoden kuluttua) satunnaistetussa koko kohortissa sekä tämän yhdistelmän eri osatekijät.

Ensisijaisen päätemuuttujan analyysi osoitti, että etsetimibi yhdessä simvastatiinin kanssa vähensi merkittävien verisuonitautitapahtumien 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 merkitseviä.

Taulukko 2

Merkittävät verisuonitautitapahtumat hoitoryhmittäin kaikilla SHARP-tutkimuksessa satunnaistetuilla potilailla^a

Tapahtuma	10 mg etsetimibia yhdistelmänä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa (N = 4 650)	Lume (N = 4 620)	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
Ei-hemorraginen aivohalvaus	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60–0,94)	0,011
Hemorraginen 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 Merkittävät ateroskleroottiset tapahtumat (*major atherosclerotic events*, MAE) määriteltiin yhdistelmäpäätemuuttujaksi, johon kuuluivat kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema, ei-hemorraginen aivohalvaus ja mikä tahansa revaskularisaatio. Esetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän aikaansaama LDL-kolesterolipitoisuuden absoluuttinen pieneneminen oli pienempi potilailla, joilla oli pienempi LDL-kolesterolipitoisuuden lähtötaso (< 2,5 mmol/l), ja potilailla, jotka olivat dialyysihoidossa lähtötilanteessa, verrattuna muihin potilaisiin. Riskin vastaava väheneminen oli näissä kahdessa ryhmässä pienempää.

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. Esetimibi yhdessä atorvastatiinin (40 tai 80 mg) tai simvastatiinin (40 tai 80 mg) kanssa pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta merkitsevästi (15 %) verrattuna monoterapiana annetun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen nostoon 40 mg:sta 80 mg:aan.

Aorttastenoosi

SEAS-tutkimus (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 1 873 potilasta, joilla oli oireeton aorttastenoosi (AS) ja joiden dopplerkuvauksella mitattu aortan huippuvirtausnopeus oli 2,5–4,0 m/s. Tutkimus kesti keskimäärin 4,4 vuotta (mediaani). Tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaat, joiden ei katsottu tarvitsevan statiinihoitoa ateroskleroottisen sydän- ja verisuonitaudin riskin pienentämiseksi. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1 lumevalmistetta 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, aortan tekoläppäleikkaus, aorttastenoosin etenemisestä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, sepelvaltimoiden pallolaajennushoito, epästabiiilista angina pectoriksesta johtuva sairaalahoito ja ei-hemorraginen aivohalvaus. Tärkeimpiä toissijaisia päätemuuttujia olivat yhdistelmät ensisijaisen päätemuuttujan tapahtumaluokkien alaryhmistä.

Esetimibi-simvastatiinihoito (10/40 mg) ei pienentänyt merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkitsevästi lumevalmisteseen verrattuna. Ensisijainen lopputulosmuuttuja esiintyi 333 potilaalla (35,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 355 potilaalla (38,2 %) lumeryhmässä (riskisuhde etsetimibi-simvastatiiniryhmässä 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,83–1,12; $p = 0,59$). Aortan tekoläppä asennettiin 267 potilaalle (28,3 %) etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 278 potilaalle (29,9 %) lumeryhmässä (riskisuhde 1,00; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,18; $p = 0,97$). Iskeemisiä sydän- ja verisuonitapahtumia esiintyi vähemmän etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ($n = 148$) kuin lumeryhmässä ($n = 187$) (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,97; $p = 0,02$). Tämä johtui pääasiassa sepelvaltimon ohitusleikkauspotilaiden pienemmästä määrästä.

Syöpää esiintyi yleisemmin etsetimibi-simvastatiiniryhmässä (105 tapausta; lumeryhmässä 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 syöpä (853 etsetimibi-simvastatiiniryhmässä ja 863 simvastatiiniryhmässä), ei ollut merkitsevästi erilainen, ja siksi SHARP-tutkimus ja IMPROVE-IT-tutkimus eivät vahvistaneet SEAS-tutkimuksen havaintoa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Eliminaatio

Koehenkilöille suun kautta annetun ^{14}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 farmakokineetiikka on samankaltainen 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja aikuisilla. Alle 6-vuotiaiden pediatristen potilaiden ikäryhmästä ei ole farmakokineettisiä tietoja. Kliiniset kokemukset lasten ja nuorten hoidosta kattavat HoFH- ja HeFH-potilaat.

Iäkkäät potilaat

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorten (18–45-vuotiaat) elimistössä. LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen ja turvallisuusprofiili ovat verrannolliset etsetimibia saaneilla iäkkäillä ja nuorilla tutkittavilla. 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 tutkittaviin 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 tutkittavien vastaavaan pitoisuuteen verrattuna. Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Koska ei tiedetä, kuinka suurentunut

etsetimibialtistus vaikuttaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla > 9) sairastaviin potilaisiin, etsetimibia ei suositella näille potilasryhmille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Lisäksi yhden tämän tutkimuksen potilaan (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-kolesterolipitoisuuden pieneneminen ja turvallisuusprofiili ovat etsetimibihoitoa saaneilla miehillä ja naisilla verrannolliset. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia missään kohde-elimissä. Koirilla, jotka saivat etsetimibia ($\geq 0,03$ mg/kg/vrk) neljän viikon ajan, sappirakon sapen kolesterolipitoisuus suureni 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 statiinien yhdistelmähoidosta tehdyissä tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia. Jotkut näistä toksisista 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 500–2 000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo).

In vivo- ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa annettuna ei havaittu geenitoksisia vaikutuksia. Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaniineille eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniinien istukkaesteen, 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 (yhteen sulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä). Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti
Hypromelloosi (3 mPa.s.)
Krospovidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaukset:

- OPA/Alu/PVC/Alu-läpipainopakkaus
- Kirkas PVC/Aclar/paperi/Alu-läpipainopakkaus (auki vedettävä)
- HDPE purkki, jossa on polypropyleeni/HDPE lapsiturvallinen korkki tai valkoinen polypropyleenistä valmistettu korkki (ei lapsiturvallinen).

Läpipainopakkaukset: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 tai 100 tablettia.

Purkkipakkaus: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurveg 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

33670

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. helmikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.5.2020