

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Hyperkolesterolemialla (tai hyperlipidemiällä) tarkoitetaan veren kohonneita kolesterolipitoisuuksia. Kolesteroli on vahamaista, rasvaista ainetta (jota kutsutaan myös lipidiksi), jota elimistö tarvitsee sopivan määrän toimiakseen kunnolla. Sitä saadaan ruuasta ja sitä muodostuu myös maksassa. On olemassa useita erityyppisiä kolesteroleja, joita ovat esimerkiksi:

kokonaiskolesteroli (kaikki kolesterolit yhteensä)

pienitiheyksisen lipoproteiinin kolesteroli eli LDL-kolesteroli, jota kutsutaan myös ”pahaksi”

kolesteroliksi, koska se on kolesterolikertymien ja verisuonitukkeumien pääasiallinen aiheuttaja.

suuritiheyksisen lipoproteiinin kolesteroli eli HDL-kolesteroli, jota kutsutaan myös ”hyväksi”

kolesteroliksi, koska se ehkäisee kolesterolin kertymistä verisuoniin.

Triglyseridit, jotka ovat tietyn tyyppisiä rasvoja veressä. Elimistö käyttää niitä energian lähteenä.

Suuret veren kolesterolipitoisuudet, erityisesti korkeat LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvot, voivat johtaa kolesterolin ja rasvojen kertymiseen verisuonten seinämään sydämessä (sepelvaltimotautiin) ja aivoissa (aivoverisuonisairauteen), mikä suurentaa sydäninfarktin ja aivohalvauksen riskiä.

Hyperkolesterolemian yleisin aiheuttaja on geenien ja ravitsemuksen sekä muiden tekijöiden, kuten tupakoinnin ja liikunnan vähäisyyden, yhteisvaikutus. Tätä kutsutaan primaariseksi ei-familiaaliseksi hyperkolesterolemiaksi. Primaarista ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa esiintyy noin 34 %:lla miehistä (21–41 %:lla alueesta riippuen) ja 40 %:lla naisista (26–47 %:lla alueesta riippuen). [Viite 5.4: 03QJDC]

Homotsygoottinen ja heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ovat vanhemmilta lapsille periytyviä eli geneettisiä sairauksia, jotka aiheuttavat erittäin suuria ”pahan” kolesterolin pitoisuuksia. Familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan elimistö ei pysty poistamaan LDL-kolesterolia verenkierrosta. Useimmat familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavista ovat perineet familiaalista hyperkolesterolemiaa aiheuttavan viallisen geenin vain toiselta vanhemmaltaan, ja siksi tautia kutsutaan heterotsygoottiseksi. Joskus harvoin viallinen geeni saattaa periytyä molemmilta vanhemmilta, jolloin sitä kutsutaan homotsygoottiseksi. Heterotsygoottista tautimuotoa sairastaa noin yksi henkilö 500:sta [viite 5.4: 03PJWM, 03QJFY, 03QJFZ] ja homotsygoottista noin yksi henkilö miljoonasta [viite 5.4: 03QJFZ]. Familiaalinen hyperkolesterolemia on yleisempi afrikaanereilla, Kanadan ranskalaisilla, Aškenasi-juutalaisilla ja libanonilaisilla [viite 5.4: 03QKW2]. Hetero- ja homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa esiintyy yhtä paljon miehillä ja naisilla. Familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla henkilöillä on taipumus sairastua sepelvaltimotautiin nuoremmalla iällä, ja homotsygoottista tautimuotoa sairastavien elinaika on tyypillisesti lyhentynyt.

Homotsygoottinen sitosterolemia (kasvisterolemia) on hyvin harvinainen periytyvä geneettinen häiriö. Normaalisti kasvisterolit (joita on pieninä määrinä hedelmissä, vihanneksissa, pähkinöissä, siemenissä ja viljoissa) imeytyvät huonosti ja yleensä poistuvat ruuansulatuskanavan kautta. Tätä häiriötä sairastavilla sitä vastoin ravinnosta saatavia kasvisteroleja imeytyy liikaa ja poistuu liian vähän. Veren kolesteroliarvot saattavat olla normaalit tai kohonneet, mutta kasvisterolien määrä on lisääntynyt, mikä suurentaa sepelvaltimotaudin riskiä. Ei tiedetä, kuinka monilla henkilöillä on tämä häiriö, mutta maailmanlaajuisesti heitä on todennäköisesti muutamista sadoista muutamaan tuhanteen.

Erityyppisten hyperkolesterolemioiden aiheuttamia mahdollisia terveystriskejä ovat sydänkohtaus, aivohalvaus, rintakipu (angina pectoris), veren virtauksen väheneminen sydämeen (iskeeminen sydänsairaus) sekä sydämen ja verisuonten (kardiovaskulaarisista) toiminnan ongelmista johtuva kuolema. Maailman terveysjärjestön WHO:n mukaan yli 30 % kaikista kuolemantapauksista maailmassa liittyy sydän- ja verisuonitauteihin [viite 5.4: 03QJG9]. Sydän- ja verisuonitaudit aiheuttavat lähes puolet kuolemantapauksista Euroopassa [viite 5.4: 03QJD3].

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää käytetään myös pienentämään sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla on ollut sydänkohtaus tai epävakaa angina pectoris. Sepelvaltimotauti johtuu plakin kertymisestä valtimoihin, jotka tuovat sydämeen runsaasti happea sisältävää verta. Plakkikertymät kehittyvät hyperkolesterolemian seurauksena useiden vuosien kuluessa ja johtavat sydämeen verta tuovien suonten tukkeutumiseen. Jos hapekkaan veren tulo sydämeen vähenee tai estyy, voi tuloksena olla angina pectoris tai sydänkohtaus. Angina pectoris ilmenee rintakipuna tai epämukavuuden tunteena. Sydänkohtauksen aiheuttaa hapekkaan veren virtauksen estyminen johonkin sydänlihaksen osaan ja sydänlihaksen vaurioituminen. Noin 6,2 % yhdysvaltalaisista aikuisista [viite 5.4: 042MCN] ja 5,7 % miehistä ja 3,5 % naisista Isossa-Britanniassa [viite 5.4: 04CGKK] sairastaa sepelvaltimotautia.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Vaikka saatavilla on monia hoitoja, merkittävällä osalla hyperkolesterolemiaa sairastavista henkilöistä ei saavuteta veren LDL-kolesterolipitoisuuksien tavoitearvoa tai yhteisvaikutukset toisten lääkkeiden kanssa tai turvallisuusnäkökohdat estävät sepelvaltimotautiriskin pienentämiseen tarvittavan pitkäaikaisen hoidon. Näistä syistä etsitään jatkuvasti tehokkaita, helposti annosteltavia ja paremmin siedettyjä lääkkeitä. Etsetimibi on suun kautta otettuna vaikuttava, veren lipidiarvoja alentava lääke, joka estää selektiivisesti kolesterolin imeytymistä ravinnosta ja sapen kautta. Se on hyväksytty käytettäväksi joko yksinään tai yhdessä statiinien kanssa familiaalisen ja ei-familiaalisen hyperkolesterolemian hoitoon. Etsetimibi on myös hyväksytty homotsygoottisen familiaalisen sitosterolemian lisähoidoksi. Inegy on suun kautta otettuna vaikuttava yhdistelmävalmiste, joka sisältää selektiivisesti ravinnosta ja sapen kautta tapahtuvaa kolesterolin imeytymistä estävää etsetimibia sekä HMG-CoA-reduktaasia estävää simvastatiinia.

Laajassa kliinisessä ohjelmassa on tutkittu etsetimibia joko yksinään tai yhdessä statiinien kanssa annettuna. Joko yksinään tai yhdessä statiinin kanssa annettu etsetimibi vähensi merkittävästi kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia, apolipoproteiini B:tä ja triglyseridejä sekä suurensi HDL-kolesterolin pitoisuutta hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla.

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän tehoa tukevat kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset perustuvat tuloksiin 12 sokkoutetusta tutkimuksesta, joissa tutkimusasetelmat vaihtelivat ja joissa annettiin molempia lääkkeitä. Tutkimuksista saatiin tietoa yli 6 000 potilaasta, jotka saivat etsetimibia simvastatiinin kanssa joko samanaikaisesti tai yhdistelmätablettina. Kaiken kaikkiaan noin 23 963 potilasta on kliinisissä tutkimuksissa saanut etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää (yhdistelmävalmisteena tai samanaikaisesti annettuna).

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän eri annosvahvuuksien (10/10–10/80 mg/vrk) tehoa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin kaikkia saatavilla olevia etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän annoksia ja kaikkia asiaankuuluvia simvastatiiniannoksia. Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmä vähensi merkittävästi kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia, triglyseridejä ja muita rasva-aineita (apolipoproteiinia B, non-HDL-kolesteroli) sekä elimistön tulehdusta mittaavaa proteiinia (C-reaktiivinen proteiini (CRP)). Lisäanalyysi osoitti, että

etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmä lisäsi merkittävästi HDL-kolesterolia verrattuna lääkeainetta sisältämättömään tablettiin (placebo).

Yhteen 10–17-vuotiailla heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen osallistui 106 tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneeet, ja 142 poikaa. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan joko etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää tai pelkkää simvastatiinia. Tutkimuksessa havaittiin, että pelkkään simvastatiiniin verrattuna etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmä pienensi merkittävästi LDL-kolesteroli-, apoB- ja non-HDL-kolesteroliarvoja.

SHARP-tutkimukseen (The Study of Heart and Renal Protection) osallistui 9 438 potilasta, joilla oli krooninen munuaistauti ja joista kolmannes oli tutkimuksen alkaessa dialyysihoidossa (veren puhdistaminen joko koneellisesti tai dialyysineesteellä). Yhteensä 4 650 potilasta sai etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää ja 4 620 potilasta sai lumelääkettä, joka ei sisältänyt lääkeainetta. Vuoden kuluttua LDL-kolesterolipitoisuuden havaittiin pienentyneen eniten etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää simvastatiinia tai lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmä pienensi huomattavasti merkittävien verisuonitapahtumien riskiä.

IMPROVE-IT oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää (yhdistelmätabletti) yksinään annettuun simvastatiiniin. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida näiden kahden hoidon kliinistä hyötyä yhdistelmäpäätemuuttujan ilmaantuvuuden kannalta potilailla, joilla oli stabiloitunut äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä. Tutkittavat satunnaistettiin aluksi yhtä suuriin ryhmiin (1:1) saamaan joko etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää 10/40 mg:n annoksella tai simvastatiinia 40 mg:n vuorokausiannoksella. Myöhemmin etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän vuorokausiannos suurennettiin sokkoutetusti LDL-kolesteroliarvojen perusteella 10/80 mg:aan tai simvastatiinin vuorokausiannos 80 mg:aan. Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan muodostivat sydän- ja verisuonitautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, dokumentoitu sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa sepelvaltimon revaskularisaatio (verenkierron palauttaminen), joka tehdään joko pallolaajennuksella (PCI) tai ohitusleikkauksella (CABG) vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen, sekä kuolemaan johtamaton aivohalvaus. IMPROVE-IT-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 18 144 tutkittavaa, joilla oli stabiloitu suuren riskin äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä. Tutkimussuunnitelman mukaisen tutkimusjoukon (ITT, intention to treat) muodostivat 9 067 tutkittavaa etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 9 077 tutkittavaa yksinään annettua simvastatiinia saaneiden ryhmässä. Kaikkia tutkittavia seurattiin vähintään 2,5 vuoden ajan. ITT-tutkimusjoukon ensisijaisen päätemuuttujan seuranta-ajan mediaani oli 56,9 kuukautta (4,7 vuotta). Tutkimuksessa saavutettiin kaiken kaikkiaan 104 135,0 potilasvuotta mistä tahansa syystä johtuneen kuolleisuuden seurannassa. Tutkimuksessa saavutettiin kaikki ensisijaiset ja toissijaiset tehon yhdistelmäpäätemuuttajat, ja tutkimusasetelman perusteella näiden hyötyjen voidaan todeta johtuneen etsetimibista. Kun tarkastellaan nimenomaan yhdistelmähoitoa etsetimibilla ja simvastatiinilla, sen todettiin pienentäneen merkittävästi yksinään annettuun simvastatiinihoitoon verrattuna seuraavien päätemuuttajien ilmaantuvuutta:

yhdistelmäpäätemuuttuja, jonka muodostivat mistä tahansa syystä johtuva kuolema, merkittävät sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus.

yhdistelmäpäätemuuttuja, jonka muodostivat sepelvaltimotautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kiireellinen sepelvaltimoiden revaskularisaatio joko pallolaajennuksella (PCI) tai ohitusleikkauksella (CABG) vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen.

yhdistelmäpäätemuuttuja, jonka muodostivat sydän- ja verisuonitautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, dokumentoitu sairaalahoitoa vaativa epästabiili angina pectoris, mikä tahansa revaskularisaatioimenpide (sepelvaltimoissa tai muissa verisuonissa), joka tehdään vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen, sekä kuolemaan johtamaton aivohalvaus.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää ei ole tutkittu:

raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Kliinistä tietoa tämän valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla. Ei tiedetä, erittyykö etsetimibi ihmisen rintamaitoon.

alle 18-vuotiailla lapsilla. Kliinistä kokemusta lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiailla) on vähän.

Tämän valmisteen turvallisuudesta ja vaikuttavuudesta alle 10-vuotiailla lapsilla ei ole riittävästi tietoa. Kokemuksia valmisteen käytöstä lapsille, jotka eivät ole saavuttaneet sukukypsyyttä, on vähän.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Tärkeät tunnistetut riskit ovat turvallisuuteen liittyviä seikkoja tai haittavaikutuksia, joiden yhteydestä tämän lääkkeen käyttöön löytyy riittävästi näyttöä.

Taulukossa on kerrottu tärkeistä tunnistetuista riskeistä ja niiden ehkäistävytydestä.

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Lihaskudon vauriot (rhabdomyolyyysi/myopatia)	<p>Lihaskudon vauriot ovat statiinien, myös simvastatiinin, harvinaisia, mutta tunnettuja haittavaikutuksia.</p> <p>Oireet voivat olla lieviä, kohtalaisia tai vaikeita, ja ne vaihtelevat lihaskräystä, -arkuudesta (myalgia) tai -heikkoudesta aina lihaskudoksen tulehdukseen (myosiitti) ja hajoamiseen (rhabdomyolyyysi).</p> <p>Kliinisissä tutkimuksissa suurin osa lihaskudon vaurioista ja niihin liittyvistä lihaskudon vaurioista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa tällaisista oireista katosi, kun hoito lopetettiin.</p> <p>Lihaskudon vaurioiden ja lihaskudoksen hajoamisen riski riippuvat simvastatiinin annostuksesta.</p>	<p>Jos tällaisia mahdolliseen lihaskudon vaurioiden liittyviä oireita ilmenee, potilaan on viipymättä ilmoitettava niistä lääkärille.</p> <p>Kreatiiniiniä on seurattava vaurioiden liittyvistä oireista vapautuva entsyymi, jonka määräämistä lääkäri voi hyödyntää lihaskudon vaurioiden tutkimisessa.</p>

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>Lihaksen vaurioitumisen tarkkaa mekanismia ei tunneta.</p> <p>Ei tarkalleen tiedetä, millaisilla etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää saavilla potilailla on suurentunut lihasvaurioiden kehittymisen riski.</p> <p>Lihasvaurioita saattaa kuitenkin ilmetä useammin potilailla:</p> <ul style="list-style-type: none"> jotka ovat iäkkäitä (vähintään 65-vuotiaita) joiden kilpirauhasen vajaatoiminta ei ole hyvässä hoitotasapainossa joilla on munuaissairaus jotka ovat naisia joilla itsellään tai joiden suvussa on ollut perinnöllisiä lihassairauksia joilla on aiemmin esiintynyt lihastoksisuutta kolesterolia alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä. Tällaisia lääkkeitä ovat statiinit (kuten simvastatiini, atorvastatiini ja rosuvastatiini) ja fibraatit (kuten gemfibrotsiili ja bentsafibraatti) jotka käyttävät toistuvasti liikaa alkoholia 	
<p>Poikkeava maksan toiminta</p>	<p>Maksaentsyymien (transaminaasien) pitoisuuden suureneminen on yleinen haittavaikutus (saattaa esiintyä yhdellä kymmenestä hoidetusta potilaasta).</p> <p>Vakavia maksavaurioita ja maksatulehduksia (hepatiitti) on ilmoitettu hyvin harvoin.</p> <p>Kliinisisä tutkimuksissa todetuista muutoksista maksan toimintaa mittaavien kokeiden tuloksissa useimmat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät, kun</p>	<p>Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt.</p> <p>Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää ei pidä käyttää potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai jatkuvasti selittämättömiä maksan toimintakokeiden kohonneita arvoja, jotka ovat yli kolminkertaisia viitealueen ylärajaan nähden.</p> <p>Ennen hoidon aloittamista</p>

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>hoito lopetettiin.</p> <p>Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän sekä maksan toimintahäiriöiden välisen yhteyden taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.</p> <p>Ei tarkalleen tiedetä, millaisilla etsetimibihoitoa saavilla potilailla on suurentunut maksan toimintahäiriöiden kehittymisen riski. Maksan poikkeavaa toimintaa saattaa kuitenkin esiintyä useammin potilailla: jotka ovat iäkkäitä jotka ovat miehiä joilla on keskivartalolihavuutta jotka käyttävät runsaasti alkoholia jotka käyttävät tiettyjä lääkkeitä (kuten kipu-, epilepsia- tai tuberkuloosiläkkeitä, rohdosvalmisteita tai laittomia lääkevalmisteita) joilla on maksasairaus (kuten rasvamaksa, hepatiitti B tai C tai jokin muu maksan tulehduksellinen sairaus) joilla on tiettyjä sairauksia (kuten autoimmuunisairaus, hemokromatoosi, Wilsonin tauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, keliakia, hypotyreoosi, Addisonin tauti tai glykogenoosi).</p>	<p>etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmällä sekä tarvittaessa hoidon aikana suosittelaa maksan toiminnan tarkistamista.</p> <p>Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset oireita tai merkkejä maksavaivoista, kuten väsymystä tai heikkouden tunnetta, virtsan tummumista, ulosteiden vaalenemista, ruokahaluttomuutta tai ihon tai silmien keltaisuutta.</p>
<p>Allergiset reaktiot (yliherkkyys)</p>	<p>Mikä tahansa lääke voi aiheuttaa allergisen reaktion, ja niitä on todettu myös etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käytön yhteydessä.</p> <p>Ihottuma, kutina ja nokkosihottuma ovat melko harvinaisia haittavaikutuksia (voivat esiintyä</p>	<p>Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää ei pidä käyttää potilaille, jotka ovat allergisia etsetimibile tai simvastatiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle.</p>

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>enintään yhdellä potilaalla sadasta).</p> <p>Hengenvaarallisia allergisia reaktioita sekä kasvojen, huulien, kielen ja/tai nielun turvotusta, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia, on ilmoitettu etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän tai vaikuttavina aineina etsetimibia tai simvastatiinia sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä.</p> <p>Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todetuista allergisista reaktioista useimmat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät, kun lääkkeen käyttö lopetettiin.</p>	<p>Jos potilaalle kehittyy vakavan allergisen reaktion oireita, kuten koko elimistön reaktio (anafylaksia), hengitysvaikeuksia tai kasvojen, huulien, kielen tai nielun turvotusta, etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttö on välittömästi lopetettava ja on hakeuduttava hoitoon.</p>
<p>Yhteisvaikutukset verihyytymien ehkäisyyn käytettävien lääkkeiden kanssa</p> <p>(varfariini, fenprokumoni, asenokumaroli tai fluindioni; näitä lääkkeitä kutsutaan myös antikoagulanteiksi)</p>	<p>Etsetimibin samanaikaisella antamisella ei osoitettu olevan merkittävää vaikutusta varfariinin pitoisuuksiin tai protrombiiniaikaan terveillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kohonneita INR-arvoja potilailla, joille annettiin etsetimibia varfariinin tai fluindionin lisäksi. Suurin osa näistä potilaista sai myös muita lääkkeitä. Protrombiiniaika ja INR-määritys ovat varfariinia saavien potilaiden seurannassa käytettyjä verikokeita.</p> <p>Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän vaikutusta protrombiiniaikaan ei ole tutkittu.</p>	<p>Jos varfariinia, jotakin muuta kumariiniantikoagulanttia tai fluindionia annetaan samanaikaisesti etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän kanssa, INR-arvoja ja protrombiiniaikaa on seurattava asianmukaisesti, jotta vähennetään näiden lääkkeiden käyttöön liittyvää verenvuototapahtumien riskiä.</p> <p>Potilaan on keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa muista lääkkeistä, joita hän käyttää tai saattaa käyttää.</p>
<p>Lääkkeiden yhteisvaikutukset elinsiirtopotilailla usein</p>	<p>Kliinisissä tutkimuksissa on todettu suurentuneita etsetimibipitoisuuksia</p>	<p>Yhteisvaikutuksia voidaan ehkäistä välttämällä etsetimibin ja simvastatiinin</p>

Yhteenvedo tärkeitä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
hylkimisreaktion estoon käytetyn lääkkeen (siklosporiinin) kanssa	munuaisensiirtopotilailla, jotka ovat saaneet sekä etsetimibia että siklosporiinia. Terveillä tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin ja siklosporiinin samanaikainen anto suurensi siklosporiinipitoisuuksia.	yhdistelmän samanaikaista käyttöä siklosporiinin kanssa. Tästä yhteisvaikutuksesta johtuvia haittavaikutuksia voidaan ehkäistä seuraamalla siklosporiinin pitoisuutta veressä. Potilaan on keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa muista lääkkeistä, joita hän käyttää tai saattaa käyttää.

Tärkeät mahdolliset riskit

Tärkeät mahdolliset riskit ovat valmisteen turvallisuuteen liittyviä näkökohtia tai ei-toivottuja vaikutuksia, joiden kohdalla on jonkin verran syytä epäillä, että niillä on yhteys kyseessä olevan lääkkeen käyttöön, mutta syy-yhteyttä ei ole vahvistettu.

Taulukossa on kerrottu lääkevalmisteen käyttöön liittyvistä tärkeistä mahdollisista riskeistä.

Yhteenvedo tärkeitä mahdollisista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään
Haimatulehdus (pankreatiitti)	<ul style="list-style-type: none">Etsetimibin ja simvastatiinin käytön yhteydessä mahdollisesti kehittyvän haimatulehduksen syntymekanismia ei tunneta.Ota viipymättä yhteyttä lääkäriin, jos havaitset itselläsi haimatulehduksen oireita: selkään säteilevää ylävatsakipua, vatsan turvotusta ja arkuutta, pahoinvointia ja oksentelua, kuumetta tai nopeutunutta sydämen sykettä.Haimatulehduksen yleisiä riskitekijöitä ovat alkoholin käyttö, lihavuus, sappikivet ja hypertriglyseridemia (veren triglyseridien runsaus) ja ikä.
Sappirakkotulehdus / sappikivet (kolekystiitti/kolelitiäsi)	<ul style="list-style-type: none">Sappirakkotulehduksen ja sappikivien oireita ovat terävä, kouristava, tylppä tai jatkuva kipu ylävatsassa, savenväriset ulosteet, kuume; pahoinvointi ja oksentelu sekä ihon ja silmän sidekalvon keltaisuus.Sappikivien ja sappirakkotulehduksen yleisiä riskitekijöitä ovat: sappikivien tai sappirakkotulehduksen esiintyminen suvussa korkea ikä naissukupuoli

Yhteenveto tärkeistä mahdollisista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään
	<p>ylipaino tai lihavuus</p> <p>äskettäin tapahtunut nopea laihtuminen</p> <p>liikunnan puute</p> <p>metabolinen oireyhtymä (korkea verensokeri, kohonnut verenpaine, korkeat triglyseridiarvot ja keskivartalolihavuus).</p>
Interstitiaalinen keuhkosairaus	<ul style="list-style-type: none">• Interstitiaalinen keuhkosairaus tarkoittaa ryhmää sairauksia, jotka vaikuttavat keuhkojen interstitiumiin (keuhkoissa olevaan pitsimäiseen kudoksetkoon, joka tukee keuhkorakkulasäkkiä). Interstitiaalinen keuhkosairaus, interstitiumin paksuuntuminen, kehittyy tulehduksen, arpeutumisen tai ylimääräisen nesteen seurauksena.• Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttöön liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus on hyvin harvinainen.• Interstitiaalisen keuhkosairauden oireita ovat hengenahdistus, yskä ja painonlasku.
Allergiset reaktiot simvastatiinille (simvastatiiniin liittyvä yliherkkyysoireyhtymä)	<ul style="list-style-type: none">• Simvastatiiniin liittyvä ”yliherkkyysoireyhtymä” ei ole mikään tietty sairaus, vaan ennemminkin joukko eri sairauksien tyypillisiä oireita.• Simvastatiiniin liittyvä yliherkkyysoireyhtymä on kaiken kaikkiaan hyvin harvinainen.• Simvastatiiniin liittyvä yliherkkyysoireyhtymä on reaktio, johon voi liittyä osa seuraavista: yliherkkyys (allergiset reaktiot mukaan lukien kasvojen, huulien, kielen ja/tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia ja vaatii välitöntä hoitoa), nivelsärky tai -tulehdus, verisuonitulehdus, epätavalliset mustelmat, ihottuma ja turvotus, nokkosihottuma, ihon herkistyminen auringonvalolle, kuume, punastelu, hengenahdistus ja sairauden tunne, lupus-tyyppinen sairaus (mukaan lukien ihottuma, niveloireet sekä vaikutukset valkosoluihin).
Diabetes (diabeteksen / glukoosiaineenvaihdunnan häiriön puhkeaminen)	<ul style="list-style-type: none">• Diabeteksen oireita ovat tihentynyt virtsaaminen voimakas janon tunne nälän tunne (vaikka potilas syö usein) väsymys näköhäiriöt hitaasti paranevat haavat tai mustelmat, pistelyn tunne laihtuminen pistelyn tunne käsien tai jalkojen kipu tai tunnottomuus

Yhteenveto tärkeistä mahdollisista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään
	<ul style="list-style-type: none">• Diabeteksen puhkeamisen riskitekijöitä ovat korkea ikä lihavuus diabeteksen esiintyminen suvussa diabeteksen toteaminen raskauden aikana glukoosiaineenvaihdunnan häiriö liikunnan puute runsasrasvainen ruokavalio• Potilaat saattavat pystyä pienentämään diabeteksen puhkeamisen riskiä laihduttamalla, lisäämällä liikuntaa ja noudattamalla terveellistä ja tasapainoista ruokavaliota.
Aivoverenvuodosta johtuva halvaus (hemorraginen aivohalvaus)	<ul style="list-style-type: none">• Aivoverenvuoto eli hemorraginen aivohalvaus kehittyy, kun verisuoni vaurioituu ja siitä vuotaa verta aivoihin.• Etsetimibin ja simvastatiinin käytön yhteydessä kehittyvän aivoverenvuodon syntymekanismeja ei tunneta.• Aivoverenvuodon oireita voivat olla voimakas päänsärky – joskus tiettyllä alueella – pahoinvointi ja oksentelu, niskajäykkyys, huimaus, kouristukset tai mielentilan muutokset (ärtyneisyys, sekavuus ja tajuttomuus).• Aivoverenvuodon riskitekijöitä ovat korkea ikä kohonnut verenpaine verenohennuslääkkeiden (kuten varfariinin) ja verihiutaleiden toimintaa estävien lääkkeiden (kuten aspiriinin ja klopidoogreelin) käyttö tupakointi dialyysihoito tiettyjen huumeiden, kuten kokaiinin, amfetamiinin ja fenyylipropanoliamiinin, käyttö• Potilaat saattavat pystyä pienentämään hemorragisen aivohalvauksen yleistä riskiä huolehtimalla hyvin verenpaineestaan ja lopettamalla tupakoinnin.

Puuttuvat tiedot

Puuttuvilla tiedoilla tarkoitetaan lääkevalmisteen turvallisuutta koskevia tietoja, jotka eivät ole olleet saatavilla valmisteele laaditun riskienhallintasuunnitelman toimittamisen hetkellä.

Puuttuvia tietoja voivat olla esimerkiksi tutkimusten ulkopuolelle jääneet potilasryhmät (kuten raskaana olevat naiset tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat), tai tilanteet, joissa valmisteen hyväksytyistä käyttöaiheista poikkeava käyttö olisi erittäin todennäköistä.

Lääkevalmisteeseen liittyviä puuttuvia tietoja on lueteltu taulukossa.

Yhteenveto puuttuvista tiedoista

Puuttuvat tiedot	Mitä tiedetään
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana (altistus raskauden ja imetyksen aikana)	<ul style="list-style-type: none">• Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla eikä tämän valmisteiden käytöstä raskauden aikana ole saatavilla kliinistä tietoa.• Ei tiedetä, erittyykö Inegy ihmisen rintamaitoon.• Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää ei pidä käyttää raskauden tai imetyksen aikana.
Käyttö lapsille (vain vähän kokemusta 10–17-vuotiailla lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Ei kliinisiä tutkimuksia alle 10-vuotiailla lapsilla.)	<ul style="list-style-type: none">• Kliinistä kokemusta Inegy-valmisteiden käytöstä lapsille ja nuorille (10–17-vuotiaille) on vähän.• Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttöä alle 10-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Esipuberteetti-ikäisten lasten hoidosta on vain vähän kokemusta.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

VI.2.6.1 Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Välitavoitteet/altistus	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
<p>Kliininen tutkimus P04103 IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)</p>	<p>Satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistuneilla tutkittavilla oli stabiloitunut suuren riskin äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä. Ensimmäisenä tavoitteena oli arvioida 10/40 mg:n annoksella annettua etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmällä saavutettua kliinistä hyötyä 40 mg:n annoksella annettuun simvastatiiniin verrattuna. Kliininen hyöty määriteltiin yhdistelmäpääte muuttujan ilmaantumisen riskin vähenemisenä. Yhdistelmäpääte muuttujan</p>	<p>IMPROVE-IT-tutkimuksessa arvioitiin etsetimibin kliinistä lisähyötyä sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen riskin vähenemänä vertaamalla simvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää yksinään annettuun simvastatiiniin.</p>	<p>Satunnaistettiin 18 144 potilasta. Ensimmäinen päätetapahtuma ilmeni 5 314 potilaalla, mikä vastasi ennustettua tapahtumien määrää. Kaikkia potilaita seurattiin vähintään 2,5 vuotta ja kuolleisuuden seurannan mediaani oli yli 6 vuotta.</p>	<p>Päättynyt</p>	<p>Ensimmäinen potilas aloitti tutkimuksensa: lokakuussa 2005 Tutkimus päättyi syyskuussa 2014 Kliininen tutkimusraportti: maaliskuussa 2015</p>

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Välitavoitteet/altistus	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
	muodostivat sydän- ja verisuonitautikuolemaan johtamaton sydäninfarkti, dokumentoitu sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, mikä tahansa sepelvaltimon revaskularisaatio (verenkierron palauttaminen), joka tehdään joko pallolaajennuksella (PCI) tai ohitusleikkauksella (CABG) vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen, sekä kuolemaan johtamaton aivohalvaus.				

VI.2.6.2 Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

Mikään edellä mainituista tutkimuksista ei ole myyntiluvan edellytys.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.1	13.6.2012	<p><u>Tärkeät tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Lihaskauriot (rabdomyolyysi/myopatia)• Poikkeava maksan toiminta• Allergiset reaktiot (yliherkkyys)• Yhteisvaikutukset varfariinin, jonkin muun kumariiniantikoagulantin tai fluindionin kanssa• Yhteisvaikutukset siklosporiinin kanssa• Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, telitromysiinin, ketokonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, HIV-proteaasin estäjien ja nefatsodonin, kanssa• Yhteisvaikutukset fusidiinihapon kanssa• Yhteisvaikutukset greippimehun kanssa• Yhteisvaikutukset diltiatseemin kanssa• Yhteisvaikutukset verapamiilin kanssa• Yhteisvaikutukset amlodipiinin kanssa• Yhteisvaikutukset fibraattien kanssa• Yhteisvaikutukset niasiinin kanssa• Yhteisvaikutukset danatsolin kanssa• Yhteisvaikutukset amiodaronin kanssa <p><u>Potentiaaliset riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Haimatulehdus (pankreatiitti)• Sappirakkotulehdus/sappikivet (kolekystiitti/kolelitiaasi)• Interstitiaalinen keuhkosairaus	Ei ole

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		<ul style="list-style-type: none"> Allergiset reaktiot simvastatiinille (simvastatiiniin liittyvä yliherkkyysoireyhtymä) Diabetes (diabeteksen puhkeaminen) / glukoosiaineenvaihdunnan häiriö Syöpä (pahanlaatuisuus) Aivoverenvuodosta johtuva halvaus (hemorraginen aivohalvaus) Yhteisvaikutukset kolkisiin kanssa <p><u>Tärkeät puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Käyttö raskauden ja imetyksen aikana (altistus raskauden ja imetyksen aikana) Käyttö lapsilla: vain vähän kokemusta 10–17-vuotiailla lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Ei kliinisiä tutkimuksia alle 10-vuotiailla lapsilla. 	
2.0	24.3.2015	<p>Syöpä (pahanlaatuisuus) poistettiin tärkeistä mahdollisista riskeistä.</p> <p>Yhteisvaikutuksia koskevat tiedot siirrettiin riskienhallintasuunnitelman kohtaan tärkeät tunnistetut/mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden, ravintoaineiden ja muiden aineiden kanssa.</p>	<p>Perustuu päättyneen tutkimuksen (IMPROVE-IT) tuloksiin.</p> <p>Mallipohjan muutos</p>
2.1	1.10.2015		<p>Versio 2.1 on hallinnollinen päivitys, joka sisältää dokumentin asianmukaisissa kohdissa aiemmin (versiossa 1.1) todetut tärkeät tunnistetut riskit, jotka liittyvät yhteisvaikutuksiin siklosporiinin kanssa sekä yhteisvaikutuksiin varfariinin, toisen kumariiniantikoagulantin</p>

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
			tai fluindionin kanssa.
2.2	29.2.2016		Versio 2.2 on valmisteen käyttöaihetta koskeva hallinnollinen päivitys.

Keskeiset tiedot

- Tätä lääkettä käytetään veren kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen potilailla, joiden veren kolesteroliarvot tai rasva-arvot ovat kohonneet. Sitä voidaan käyttää myös pienentämään sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla on aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.
- Lihasvaurio on etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttöön liittyvä tunnettu riski. Potilaiden on tarkkailtava oireita ja merkkejä, kuten selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta, ja sellaisten ilmaantuessa hakeuduttava välittömästi hoitoon.
- Maksan toimintahäiriö on etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käyttöön liittyvä tunnettu riski. Maksan toiminnan tarkistamista säännöllisin väliajoin suositellaan etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käytön aikana.
- Tätä lääkettä ei pidä käyttää potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai jatkuvasti selittämättömiä maksan toimintakokeiden kohonneita arvoja, jotka ovat yli kolminkertaisia viitealueen ylärajaan nähden.
- Tätä lääkettä ei pidä käyttää potilaille, joilla on ilmennyt allerginen reaktio etsetimibille, statiinille tai jollekin lääkevalmisteen sisältämälle inaktiiviselle aineelle.
- Etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmää käyttäneillä potilailla on ilmennyt sappikiviä, sappirakkotulehdusta, haimatulehdusta, diabetesta ja aivoverenvuodosta johtuvaa halvausta.
- Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskaana oleville tai imettäville naisille eikä alle 10-vuotiaille lapsille.