

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Hyperkolesterolemialla (tai hyperlipidemiällä) tarkoitetaan veren kohonneita kolesterolipitoisuuksia. Kolesterolia on vahamaista, rasvaista ainetta (jota kutsutaan myös lipidiksi), jota elimistö tarvitsee sopivan määrän toimiakseen kunnolla. Kolesterolia 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” kolesteroli, koska se on kolesterolikertymien ja verisuonitukosten pääasiallinen aiheuttaja.

suuritiheyksisen lipoproteiinin kolesteroli eli HDL-kolesteroli, jota kutsutaan myös ”hyväksi” kolesteroli, 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 hyperkolesterolemiata 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 hyperkolesterolemiata sairastavan potilaan elimistö ei pysty poistamaan LDL-kolesterolia verenkierrosta. Useimmat familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavista ovat perineet familiaalista hyperkolesterolemiata aiheuttavan viallisen geenin vain toiselta vanhemmaltaan, ja siksi tautia kutsutaan heterotsygoottiseksi. Joskus harvoin viallinen geeni saattaa periä 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 afrikanereilla, Kanadan ranskalaisilla, Aškenasi-juutalaisilla ja libanonilaisilla [viite 5.4: 03QKW2]. Hetero- ja homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata esiintyy yhtä paljon miehillä ja naisilla. Familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla henkilöillä on taipumus sairastua sepelvaltimotautiin nuoremmalla iällä, ja homotsygoottista tautimuotoa sairastavien elinikä 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].

Etsetimibia 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

Etsetimibi estää selektiivisesti kolesterolin ja vastaavien kasvisterolien imeytymistä suolistosta. Etsetimibi on hyväksytty joko yksinään tai yhdessä statiinilääkityksen kanssa familiaalista ja ei-familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien potilaiden hoitoon sekä ruokavalion lisähoidoksi homotsygoottista familiaalista sitosterolemiata sairastavien potilaiden hoitoon. 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 hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla.

Etsetimibia arvioitiin hyperkolesterolemiata sairastavilla aikuisilla 8 viikon mittaisessa tutkimuksessa, johon osallistui 769 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko etsetimibia tai lumelääkettä (tabletti, jossa ei ole vaikuttavaa lääkeainetta) jatkuvan statiinihoidon lisäksi. LDL-kolesteroli väheni etsetimibia saaneilla potilailla 25 % ja lumelääkettä saaneilla 4 %. Kahteen muuhun, 12 viikon mittaiseen tutkimukseen osallistui 1 719 primaarista hyperkolesterolemiata sairastavaa aikuista. Näissä tutkimuksissa etsetimibi vähensi LDL-kolesterolia 19 % lumelääkkeeseen verrattuna. Eräässä 12 viikon mittaisessa tutkimuksessa arvioitiin etsetimibia 50 aikuisella homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavalla potilaalla, jotka saivat atorvastatiinia tai simvastatiinia (40 mg) ja mahdollisesti samanaikaisesti LDL-afereesihoitoa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko etsetimibia tai lumelääkettä jatkuvan statiinihoitonsa lisänä. Atorvastatiinin (40 tai 80 mg) tai simvastatiinin (40 tai 80 mg) kanssa annettu etsetimibi vähensi LDL-kolesterolia merkittävästi verrattuna monoterapiana annettun simvastatiinin tai atorvastatiinin annoksen suurentamiseen 40 milligrammasta 80 milligrammaan. 8 viikon mittaisessa tutkimuksessa, jossa 37 homotsygoottista sitosterolemiata sairastavaa potilasta oli satunnaistettu saamaan joko etsetimibia tai lumelääkettä, etsetimibi pienensi kahden tärkeimmän kasvisterolin pitoisuuksia; sitosterolin pitoisuutta 21 % ja kampesterolin pitoisuutta 24 %. Etsetimibia arvioitiin homotsygoottista sitosterolemiata sairastavilla aikuisilla 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 37 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan 10 mg etsetimibia (n = 30) tai lumelääkettä (n = 7). Etsetimibi pienensi kahden tärkeimmän kasvisterolin pitoisuuksia;

sitosterolin pitoisuutta 21 % ja kampesterolin pitoisuutta 24 %. Sitosterolin vähenemisen vaikutuksia sairastavuuteen ja kuolleisuuteen tässä ryhmässä ei tunneta.

Lapsilla tehdyt tutkimukset

Etsetimibia tutkittiin 138 lapsella, jotka olivat iältään 6–10-vuotiaita ja joilla oli heterotsygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen hyperkolesterolemia. Hoitoviikolla 12 etsetimibi oli vähentänyt LDL-kolesterolia 28 % (lumelääke 1 %) ja muun tyyppisiä kolesteroleja 26 % (lumelääke 0 %). Vastaavia tuloksia saatiin toisessa tutkimuksessa, johon osallistui 248 lasta, jotka olivat iältään 10–17-vuotiaita ja joilla oli heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Tässä tutkimuksessa alentunut kolesterolitaso oli säilynyt jopa hoitoviikon 53 kohdalla.

Simvastatiinin yli 40 mg:n vuorokausiannosten kanssa samanaikaisesti annetun etsetimibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu 10–17-vuotiailla lapsilla. Samanaikaisesti simvastatiinin kanssa annetun etsetimibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla lapsilla. Alle 17-vuotiaille annetun Ezetrol-hoidon pitkäaikaista vaikutusta sairastavuuden ja kuolleisuuden vähenemiseen aikuisiässä ei ole tutkittu.

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 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 epästabiili 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 yhdistelmäpäätemuuttujat, 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 päätemuuttujien 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 revaskularisaatiotoimenpide (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 turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu:

alle 6-vuotiailla lapsilla

alle 10-vuotiailla lapsilla, jotka saavat samanaikaisesti etsetimibia ja simvastatiinia

10–17-vuotiailla lapsilla, jotka saavat samanaikaisesti etsetimibia ja simvastatiinia yli 40 mg:n vuorokausiannoksella

pitkäaikaistutkimuksissa lapsilla

raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

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 ehkäistävyydestä.

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Lihaskuuriot (rabdomyolyyysi/myopatia)	Lihasten vaurioituminen on statiinien ja muiden lipidipitoisuuksia pienentävien lääkkeiden harvinainen, mutta tunnettu haittavaikutus. Oireet voivat olla lieviä, kohtalaisia tai vaikeita, ja ne vaihtelevat lihassärystä, -arkuudesta (myalgia) tai -heikkoudesta aina lihaskudoksen tulehdukseen (myosiitti) ja hajoamiseen (rabdomyolyyysi). Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu lihaskudoksen vakavia vaurioita pelkästään etsetimibia saaneilla	Potilaiden on viipymättä ilmoitettava mahdolliseen lihaskuuriot liittyvistä oireista lääkärille. Kreatiinikinaasi on vaurioituneesta lihaskudoksesta vapautuva entsyymi. Jos potilaalla on joko kliinisten oireiden tai kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemisen perusteella todettu lihaskudoksen vaurio, statiini- ja etsetimibihoito on keskeytettävä välittömästi ja on otettava yhteys lääkäriin.

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>potilailla. Harvinaisia (ilmoitettiin alle 1 potilaalla tuhannesta) vakavia lihasvaurioita ilmoitettiin kuitenkin potilailla, jotka saivat etsetimibia samanaikaisesti statiinien kanssa.</p> <p>Nämä tapahtumat olivat yleensä vaikeusasteeltaan joko lieviä tai kohtalaisia.</p> <p>Statiinien ja etsetimibin aiheuttamien lihasvaurioiden taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.</p> <p>Ei ole tarkalleen tiedossa, millaisilla etsetimibihoitoa saavilla potilailla on lihaskudoksen vaurioitumisen riski. Lihasvaurioita saattaa kuitenkin ilmetä useammin potilailla:</p> <ul style="list-style-type: none"> jotka ovat iäkkäitä jotka ovat pienirakenteisia ja heikkokuntoisia joiden kilpirauhashormoniarvot ovat matalat (hypotyreoosi) joilla on useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään kohdistuva sairaus jotka käyttävät useita eri lääkkeitä jotka ovat äskettäin olleet leikkauksessa jotka käyttävät runsaasti alkoholia jotka käyttävät statiineja suurilla annoksilla 	
<p>Poikkeava maksan toiminta</p>	<p>Maksaan kohdistuvia vaikutuksia (kuten suurentuneita maksaentsyymien pitoisuuksia tai poikkeavia tuloksia maksan toimintakokeissa, maksatulehdusta ja maksan vajaatoimintaa) on todettu etsetimibia saaneilla potilailla, mutta nämä tapahtumat ovat harvinaisia (ilmoitettu alle 1 potilaalla sadasta).</p>	<p>Etsetimibihoitoa ei pidä antaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.</p> <p>Etsetimibia ei pidä antaa samanaikaisesti statiinin kanssa, jos potilaalla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä jatkuvasti koholla olevat maksaentsyymiarvot.</p>

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>Vakavat maksan toimintahäiriöt olivat melko harvinaisia etsetimibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>Useimmat maksan toimintahäiriöt olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät lääkehoidon lopettamisen myötä.</p> <p>Etsetimihoidon ja maksan toimintahäiriöiden välisen yhteyden taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.</p> <p>Ei ole tarkalleen tiedossa, millaisilla etsetimibihoitoa saavilla potilailla on maksan toimintahäiriöiden kehittymisen riski. Potilaille, joilla on muutenkin maksan epänormaalin toiminnan riski, saattaa kuitenkin todennäköisemmin kehittyä maksan toimintahäiriöitä etsetimihoidon aikana. Ei-toivottuja muutoksia maksan toiminnassa todetaan yleensä potilailla:</p> <ul style="list-style-type: none"> jotka ovat iäkkäitä jotka ovat miehiä joilla on keskivartalolihavuutta jotka käyttävät runsaasti alkoholia jotka käyttävät tiettyjä lääkkeitä (kuten kipu-, epilepsia- tai tuberkuloosilääkkeitä, 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>Ennen etsetimihoidon aloittamista ja tarvittaessa hoidon aikana suositellaan maksan toimintakokeita.</p> <p>Etsetimibia ja statiinia saavien potilaiden maksan toiminta on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.</p> <p>Lääkäriin on otettava välittömästi yhteyttä, jos havaitaan maksasairauden oireita tai merkkejä, kuten väsymystä tai heikkouden tunnetta, virtsan tummumista, ulosteiden vaalenemista, ruokahaluttomuutta tai silmien keltaisuutta.</p>

Yhteenveto tärkeistä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Allergiset reaktiot (Yliherkkyys)	<p>Mikä tahansa lääke voi aiheuttaa allergisen reaktion, ja niitä tiedetään ilmenevän myös etsetimibin käytön yhteydessä.</p> <p>Allergisia reaktioita, kuten ihottumaa, kutinaa, punoittavia kutisevia paukamia iholla (nokkosihottuma), hengitys- tai nielemisvaikeuksia, nenän limakalvojen turvotusta sekä kasvojen, kielen, nielun, huulten, silmien, käsien ja jalkojen turvotusta saattaa ilmaantua harvoin etsetimibin käytön yhteydessä.</p> <p>Vakavat allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa harvinaisia (ilmoitettiin alle 1 potilaalla tuhannesta). Niitä voivat olla koko elimistöön kohdistuva reaktio (anafylaksia) tai ihonalaiskudoksen turvotus (angioedeema).</p> <p>Useimmat etsetimibin käytön yhteydessä havaitut allergiset reaktiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät lääkehoidon lopettamisen myötä.</p>	<p>Etsetimibia ei pidä käyttää potilaille, jotka ovat allergisia etsetimibile tai jollekin lääkevalmisteen sisältämälle inaktiiviselle aineosalle.</p> <p>Jos potilaalle ilmaantuu oireita allergisesta reaktiosta, lääkkeen käyttö on lopetettava viipymättä ja potilaan on hakeuduttava välittömästi hoitoon.</p>

Yhteenvedo tärkeitä tunnistetuista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Lääkkeiden yhteisvaikutukset elinsiirtopotilailla usein hylkimisreaktion estoon käytetyn lääkityksen (siklosporiinin) kanssa	Kliinisissä tutkimuksissa on todettu suurentuneita etsetimibipitoisuuksia munuaisensiirtopotilailla, jotka ovat saaneet sekä etsetimibia että siklosporiinia. Terveillä tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin ja siklosporiinin samanaikainen anto suurensi siklosporiinipitoisuuksia.	Yhteisvaikutuksia voidaan ehkäistä välttämällä etsetimibin samanaikaista käyttöä siklosporiinin kanssa. Tästä yhteisvaikutuksesta johtuvia haittavaikutuksia voidaan ehkäistä seuraamalla siklosporiinin pitoisuutta veressä. Potilaan pitää keskustella lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa muista lääkkeistä, joita hän käyttää tai saattaa käyttää.
Yhteisvaikutukset verihyytymien ehkäisyyn käytettävien lääkkeiden kanssa (varfariini, fenprokumoni, asenokumaroli tai fluindioni; antikoagulantit)	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.	Jos varfariinia, jotakin muuta kumariiniantikoagulanttia tai fluindionia annetaan samanaikaisesti etsetimibin kanssa, INR-arvoja ja protrombiiniaikaa on seurattava asianmukaisesti näiden lääkkeiden käyttöön liittyvän verenvuototapahtumien riskin pienentämiseksi. Potilaan pitää keskustella lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa muista lääkkeistä, joita hän käyttää tai saattaa käyttää.

Tärkeät mahdolliset riskit

Tärkeät mahdolliset riskit ovat tuotteen 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 käytön yhteydessä todetuista tärkeistä mahdollisista riskeistä.

Yhteenveto tärkeistä mahdollisista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään
<p>Sappirakon tulehdus / sappikivet (kolekystiitti/kolelitiäsi)</p>	<p>Ei tiedetä varmasti, aiheuttaako etsetimibin käyttö sappikiviä tai sappirakon tulehdusta.</p> <p>Sappikivet (kolelitiäsi) ja sappirakon tulehdus (kolekystiitti) olivat melko harvinaisia haittavaikutuksia (ilmoitettiin alle 1 potilaalla sadasta) etsetimibin kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>Etsetimibin käyttöön liittyvän sappikivien muodostumisen tai sappirakon tulehduksen ajatellaan johtuvan siitä, että etsetimibi lisää kolesterolin poistumista sappinesteeseen. Tarkkaa mekanismia ei kuitenkaan tunneta.</p> <p>Sappirakon tulehduksen ja sappikivien oireita ovat terävä, kouristava, tylppä tai jatkuva kipu ylävatsassa, savenväriset ulosteet, kuume, pahoinvointi ja oksentelu sekä ihon ja silmän sidekalvon keltaisuus.</p> <p>Ei ole tarkalleen tiedossa, millaisilla etsetimibihoitoa saavilla potilailla on sappikivien tai sappirakon tulehduksen riski. Potilaille, joilla on muutenkin kohonnut sappikivien tai sappirakon tulehduksen riski, saattaa kuitenkin todennäköisemmin kehittyä sappikiviä tai sappirakon tulehdus etsetimibihoidon aikana. Sappikiviä tai sappirakon tulehdusta todetaan yleensä potilailla:</p> <ul style="list-style-type: none"> joilla esiintyy suvussa sappikiviä tai sappirakon tulehdusta jotka ovat iäkkäitä jotka ovat naisia jotka ovat ylipainoisia tai lihavia jotka ovat äskettäin laihduneet nopeasti jotka eivät harrasta liikuntaa joilla on metabolinen oireyhtymä (korkea verensokeri, kohonnut verenpaine, korkeat triglyseridiarvot ja keskivartalolihavuutta). <p>Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa todetuista sappikivistä ja sappirakon tulehduksista oli vaikeusasteeltaan kohtalaisia tai vaikeita.</p> <p>Etsetimibin samanaikaista käyttöä fibraattien (toisen tyyppisiä lipidilääkkeitä) kanssa ei suositella, koska sappikivien ja sappirakon tulehduksen riski saattaa suurentua.</p>
<p>Haimatulehdus (pankreatiitti)</p>	<p>Ei tiedetä varmasti, aiheuttaako etsetimibin käyttö haimatulehdusta.</p> <p>Etsetimibin kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu haimatulehduksia. Haimatulehduksia on ilmoitettu harvoin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.</p> <p>Etsetimibin käyttöön liittyvän haimatulehduksen syntymekanismia ei tunneta. Ei myöskään tiedetä tarkalleen,</p>

Yhteenveto tärkeistä mahdollisista riskeistä

Riski	Mitä tiedetään
	<p>millaisilla etsetimibihoitoa saavilla potilailla on haimatulehduksen riski. Haimatulehdus todetaan yleensä potilailla: jotka ovat iäkkäitä joilla on sappikiviä jotka käyttävät runsaasti alkoholia joilla on runsaasti triglyseridejä veressä (hypertriglyseridemia)</p> <p>Haimatulehduksen oireita ovat selkään säteilevä ylävatsakipu, vatsan turvotus ja arkuus, pahoinvointi ja oksentelu, kuume sekä nopeutunut sydämen syke.</p>

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)	<p>Etsetimibia ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.</p> <p>Etsetimibia ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana.</p>
Käyttö lapsille (Vähän näyttöä 10–17-vuotiailla lapsilla tehdyistä yli 1 vuoden mittaisista ja 6-10-vuotiailla lapsilla tehdyistä yli 12 viikon mittaisista kliinisistä tutkimuksista. Ei kliinisiä tutkimuksia alle 6-vuotiailla lapsilla)	<p>Etsetimibia ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla eikä sitä pidä käyttää tähän ikäryhmään kuuluville lapsille.</p> <p>Etsetimibin ja simvastatiinin samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla lapsilla.</p> <p>Etsetimibia ei ole tutkittu 10–17-vuotiailla lapsilla, jotka saavat samanaikaisesti simvastatiinia tavanomaista suuremmalla annoksella.</p> <p>Valmistetta on käytetty 6–17-vuotiaille lapsille vain vähän.</p> <p>Etsetimibin pitkäaikaisvaikutuksista lapsilla ei ole tietoa.</p>

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, 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.

Lääkkeen valmisteyhteenvedo 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/Alitistus	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
Kliininen tutkimus P04103 IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)	Satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistuneilla tutkittavilla oli stabiiloitunut suuren riskin äkillinen sepelvaltimoiireyhtymä. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän kliinistä hyötyä yksinään annettuun	IMPROVE-IT-tutkimuksessa arvioitiin etsetimibin kliinistä lisähyötyä sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen riskin vähenemänä vertaamalla simvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää yksinään annettuun simvastatiini	Satunnaistettiin 18 144 potilasta. Ensisijainen 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.	Päättynyt	Ensimmäinen potilas aloitti tutkimuksessa lokakuussa 2005 Tutkimus päättynyt syyskuussa 2014 Kliininen tutkimusraportti: maaliskuussa 2015

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimukse n numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvalli- suuten tai tehoon liittyvät seikat	Välitavoitteet/A ltistus	Tila	Väli- ja loppuraportti en aikataulu
	<p>simvastatiinihoitoon verrattuna. Kliininen hyötymääriteltiin yhdistelmäpääte muuttujan ilmaantumisen riskin vähenemisenä. Yhdistelmäpääte muuttujan muodostivat sydän- ja verisuonitautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, dokumentoitu sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris ja mikä tahansa sepelvaltimon revaskularisaatio (verenkierron palauttaminen), joka tehdään joko pallolaajenuksella (PCI) tai ohitusleikkauksella (CABG) vähintään 30 päivää hoitoryhmään satunnaistamisen jälkeen, sekä kuolemaan johtamaton aivohalvaus.</p>	in.			

VI.2.6.2 Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Mikään edellä olevassa taulukossa kuvatuista tutkimuksista ei ole myyntiluvan edellytys.

VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
2.0	31.12.2010		Lisätty ei-kliininen löydös ei-glandulaarisesta mahalaukusta/ruokatorvesta. Päivitys tutkimukseen P05522 Käyttöaihe/kohdepopulaatio: Sepelvaltimotauti/iskeeminen aivohalvaus
2.1	31.12.2012		Lapsilla tehty tutkimus päättyi ja tulokset otettiin mukaan tähän riskienhallintasuunnitelmaan. Lapsilla saadut turvallisuutta ja tehoa koskevat tulokset olivat verrattavissa aikuisilla saatuihin tuloksiin. Tiedot päättyneestä SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) -seurantatutkimuksesta lisättiin. Tulokset eivät vahvistaneet lisääntyntä syövän tai syöpäkuoleman riskiä etsetimibia ja simvastatiinia saaneilla potilailla. IMPROVE-IT-tutkimuksen uusi päättymispäivä lisättiin.
3.0	24.3.2015	Syöpä (pahanlaatuinen kasvain) poistettiin tärkeistä mahdollisista riskeistä.	<ul style="list-style-type: none">Päivitettiin päättyneen tutkimuksen (IMPROVE-IT) tulosten perusteella. SEAS-seurantatutkimuksen päivitys.
3.1	1.10.2015		Versio 3.1 on hallinnollinen päivitys ja sisältää dokumentin asiaankuuluvissa kohdissa aiemmin (versiossa 2.1) todetut tärkeät tunnistetut riskit, jotka liittyvät lääkkeen yhteisvaikutuksiin siklosporiinin kanssa sekä lääkkeen yhteisvaikutuksiin varfariinin, toisen kumariiniantikoagulantin tai fluindionin kanssa.
3.2	29.2.2016		Versio 3.2 on valmisteen käyttöaihetta

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
			koskeva hallinnollinen päivitys.

Keskeiset tiedot

- Tätä lääkettä käytetään veren kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen potilailla, joiden veren kolesteroliarvot tai rasva-arvot ovat kohonneet. Sitä voidaan myös käyttää pienentämään sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautia sairastaville potilaille, joilla on aiemmin ollut äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä.
- Lihasvaurio on statiinien ja etsetimibin käyttöön liittyvä tunnettu riski. Potilaiden on tarkkailtava mahdollisia oireita ja merkkejä lihasvauriosta ja sellaisten ilmaantuessa hakeuduttava välittömästi hoitoon.
- Maksan toimintahäiriö on etsetimibin käyttöön liittyvä tunnettu riski. Ennen etsetimibihoidon aloittamista suositellaan maksan toiminnan tutkimista verikokeella. Potilaiden on tarkkailtava mahdollisia oireita ja merkkejä maksan toimintahäiriöstä ja sellaisten ilmaantuessa hakeuduttava hoitoon.
- Tätä lääkettä ei pidä käyttää potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.
- Tätä lääkettä ei pidä käyttää potilaille, joilla on ilmennyt allerginen reaktio etsetimibille tai jollekin lääkevalmisteen sisältämälle inaktiiviselle aineosalle.
- Etsetimibin ja siklosporiinin (elinsiirtojen yhteydessä käytetty immuunivastetta vähentävä lääke) samanaikaisen antamisen yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.
- Verenvuotoaikaa on tarkkailtava potilailla, jotka saavat etsetimibin kanssa samanaikaisesti antikoagulantteja (kuten varfariinia, kumariineja tai fluindionia).
- Etsetimibia käyttäville potilaille saattaa ilmaantua sappikiviä, sappirakon tulehdus tai haimatulehdus. Potilaiden on tarkkailtava mahdollisia oireita ja merkkejä sappikivistä, sappirakon tulehduksesta ja haimatulehduksesta ja sellaisten ilmaantuessa hakeuduttava viipymättä hoitoon.
- Raskaana olevien tai imettävien naisten ei pidä käyttää tätä lääkettä.