

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezoleta, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg esetimiibi.

INN: *Ezetimibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged kapslikujulised kaldservadega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Primaarne hüperkolesteroleemia

Esetimiibi koosmanustamine HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga (statiin) on näidustatud lisaks dieedile primaarse (perekondliku ja mitteperekondliku heterosügootse) hüperkolesteroleemiaga patsientide raviks, kui ainult statiini kasutamisega ei saavutata piisavat tulemust.

Esetimiibi monoterapia on näidustatud lisaks dieedile nendele primaarse (perekondliku ja mitteperekondliku heterosügootse) hüperkolesteroleemiaga patsientidele, kellele ei sobi või kes ei talu statiini.

Kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamine

Esetimiib on näidustatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähendamiseks (vt lõik 5.1) südame isheemiatõvega ja anamneesis ägeda koronaarsündroomiga patsientidele, lisatuna käimasolevale statiinravile või alustatuna samaaegselt statiini manustamisega.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HoPH)

Esetimiib manustatuna koos statiiniga on näidustatud lisaks dieedile HoPHga patsientide raviks. Patsiendid võivad saada ka muud täiendavat ravi (nt LDL aferees).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsient peab olema sobival lipiide langetaval dieedil ning jätkama seda kogu Ezoleta-ravi ajal. Ravimit manustatakse suu kaudu. Soovitav annus on üks Ezoleta 10 mg tablett ööpäevas. Ezoleta't võib manustada ükskõik millisel kellaajal koos toiduga või ilma.

Ezoleta lisamisel statiinile tuleb jätkata eelnevalt määratud ravi vastava statiini algannusega või juba kindlaks määratud tõstetud annusega. Statiini annus tuleb sellise kombinatsiooni korral üle vaadata.

Kasutamine südame isheemiatõvega ja anamneesis ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) sündmusega patsientidel

Kardiovaskulaarsete nähtude järk-järguliseks vähendamiseks südame isheemiatõvega ja anamneesis ÄKS sündmusega patsientidel võib Ezoleta 10 mg manustada koos tõendatud kardiovaskulaarse

kasuteguriga statiiniga.

Manustamine koos sapphapete sekvestrantidega

Ezoleta't peab manustama kas ≥ 2 tundi enne või ≥ 4 tundi pärast sapphapete sekvestrandi võtmist.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid muuta (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksapuudulikkuse korral (Child-Pugh' skoor 5...6) ei ole vaja annust muuta. Ezoleta't ei soovitata kasutada mõõduka (Child-Pugh' skoor 7...9) või raske (Child-Pugh' skoor üle 9) maksafunktsiooni häire korral (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Ravi peab alustama spetsialisti järelevalve all.

6-aastased ja vanemad lapsed ning noorukid: Esetimiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6...17 ei ole kindlaks tehtud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Ezoleta manustamisel koos statiiniga tuleb järgida statiinide annustamisjuhiseid lastele.

Lapsed vanuses alla 6-aasta: Esetimiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Ezoleta manustamisel koos statiiniga lugeda vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ezoleta kasutamine koos statiiniga on vastunäidustatud raseduse ja imetamise ajal.

Ezoleta kasutamine koos statiiniga on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega või ebaselgel põhjusel püsivalt kõrgenenud seerumi aminotransferaaside aktiivsusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ezoleta manustamisel koos statiiniga lugeda vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Maksaensüümid

Kontrollitud uuringutes on esetimiibi ja statiini samaaegselt saanud patsientidel täheldatud järjestikuseid transaminaaside tõuse (≥ 3 korda üle normivahemiku ülemise piiri). Ezoleta manustamisel koos statiiniga tuleb määrata maksafunktsiooni näitajad ravi alustamisel ning ravi ajal vastavalt statiinravi puhul soovitatule (vt lõik 4.8).

Uuringus IMPROVE IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) randomiseeriti 18 144 südame isheemiatõvega ja anamneesis ÄKS sündmusega patsienti saama kas esetimiibi/simvastatiini 10/40 mg ööpäevas (n = 9067) või simvastatiini 40 mg ööpäevas (n = 9077). Mediaanne jälgimisperiood oli 6,0 aastat ning selle aja jooksul oli transaminaaside aktiivsuse järjestikuste tõusude (≥ 3 korda üle normivahemiku ülempiiri) esinemissagedus esetimiibi/simvastatiini rühmas 2,5% ja simvastatiini rühmas 2,3% (vt lõik 4.8).

Kontrollrühmaga kliinilises uuringus randomiseeriti üle 9000 kroonilise neeruhaigusega patsiendi, kes said esetimiibi annuses 10 mg koos simvastatiiniga annuses 20 mg ööpäevas (n = 4650) või platseebot (n = 4620) (mediaanne jälgimisperiood 4,9 aastat), oli transaminaaside aktiivsuse järjestikuste tõusude (≥ 3 korda üle normivahemiku ülempiiri) esinemissagedus esetimiibi/simvastatiini rühmas 0,7% ja

platseeborühmas 0,6% (vt lõik 4.8).

Skeletilihased

Esetimiibi turuletulekujärgselt on teatud müopaatia ja rabdomüolüüsi juhtudest. Enamik patsiente, kellel tekkis rabdomüolüüs, võtsid esetimiibiga samaaegselt statiini. Kuid rabdomüolüüsi on esetimiibi monoterapia puhul kirjeldatud väga harva ning väga harva on seda kirjeldatud ka esetimiibi lisamisel ravile toimeainetega, mida seostatakse suurenenud ohuga rabdomüolüüsi tekkeks. Kui lihassümptomite põhjal kahtlustatakse müopaatiat või seda kinnitab kreatiinfosfokinaasi (KFK) tase, mis on üle 10 korra kõrgem normvahemiku ülemisest piirist, tuleb otsekohe lõpetada Ezoleta, iga statiini ja kõikide teiste samaaegselt kasutatavate ravimite manustamine. Kõiki patsiente, kes alustavad ravi Ezoleta'ga, tuleb teavitada müopaatia tekke ohust ning paluda neil otsekohe teatada igasugusest ebaselge põhjusega lihasvalust, -tundlikkusest või -nõrkusest (vt lõik 4.8).

Uuringus IMPROVE IT randomiseeriti 18 144 südame isheemiatõvega ja anamneesis ÄKS sündmusega patsienti saama kas esetimiibi/simvastatiini 10/40 mg ööpäevas (n = 9067) või simvastatiini 40 mg ööpäevas (n = 9077). Mediaansel jälgimisperioodil, 6,0 aastat, oli müopaatia esinemissagedus esetimiibi/simvastatiini rühmas 0,2% ja simvastatiini rühmas 0,1%. Müopaatia oli defineeritud kui seletamatu põhjusega lihasnõrkus või -valu koos seerumi kreatiinkinaasi (CK) sisalduse tõusuga ≥ 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri või kahel järjestikusel mõõtmisel CK > 5 kuni < 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri. Rabdomüolüüsi esinemissagedus oli esetimiibi/simvastatiini rühmas 0,1% ja simvastatiini rühmas 0,2%. Rabdomüolüüs oli defineeritud kui seletamatu põhjusega lihasnõrkus või -valu koos seerumi CK sisalduse tõusuga ≥ 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri koos tõendatud neerukahjustusega, ≥ 5 korda üle normvahemiku ülemise piiri ja < 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri kahel järjestikusel mõõtmisel koos tõendatud neerukahjustusega või CK sisaldus $\geq 10\ 000$ RÜ/l ilma tõendatud neerukahjustusega (vt lõik 4.8).

Kliinilises uuringus randomiseeriti üle 9000 kroonilise neeruhaigusega patsienti, kes said esetimiibi annuses 10 mg koos simvastatiiniga annuses 20 mg ööpäevas (n = 4650) või platseebot (n = 4620) (mediaanne jälgimisperiood 4,9 aastat), oli müopaatia/rabdomüolüüsi esinemissagedus esetimiibi/simvastatiini rühmas 0,2% ja platseeborühmas 0,1%. (vt lõik 4.8.)

Maksakahjustusega patsiendid

Kuna mõõduka või raske maksapuudulikkuse korral ei ole esetimiibi suurenenud ekspositsiooni toimed teada, siis Ezoleta't nendele patsientidele ei soovitata (vt lõik 5.2).

Lapsed

Esetimiibi efektiivsust ja ohutust heterosügootse perekondliku või mitteperekondliku hüperkolesteroleemiaga 6 kuni 10-aastastel patsientidel on hinnatud 12-nädalases platseebokontrolliga kliinilises uuringus. Üle 12 nädala kestnud esetimiibravi ei ole selles vanuserühmas uuritud (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Esetimiibi kasutamist ei ole uuritud alla 6 aasta vanustel patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.8.).

Koos simvastatiiniga manustatud esetimiibi efektiivsust ja ohutust heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10 kuni 17-aastastel patsientidel on hinnatud kontrollitud kliinilises uuringus, kus osalesid teismelised poisid (puberteedi aste Tanneri skaalal II või üle selle) ja tüdrukutel, kellel oli menstruatsioonide algusest möödunud vähemalt aasta.

Selles piiratud kontrollitud uuringus ei täheldatud üldjuhul mõju kasvule või sugulisele küpsemisele teismelistel poistel või tüdrukutel ega menstruaaltsükli pikkusele tüdrukutel. Samas ei ole uuritud üle 33 nädala kestnud esetimiibravi toimet kasvule ja sugulisele küpsemisele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Koos simvastatiini 40 mg ületavate ööpäevaste annustega manustatud esetimiibi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud lastel vanuses 10 kuni 17 aastat.

Koos simvastatiiniga manustatud esetimiibi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud alla 10-aastastel lastel

(vt lõigud 4.2 ja 4.8.).

Ei ole uuritud esetimiibravi pikaajalist efektiivsust patsientidel vanuses alla 17 aasta, et vähendada haigestumust ja suremust täiskasvanueas.

Fibraadid

Esetimiibi ohutus ja efektiivsus manustamisel koos fibraatidega ei ole tõestatud.

Kui Ezoleta't ja fenofibraati saaval patsiendil kahtlustatakse sapikivitõbe, on näidustatud sapipõie uuringud ja antud ravi tuleb katkestada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Tsüklosporiin

Ezoleta lisamisel tsüklosporiinile tuleb olla ettevaatlik. Ezoleta't ja tsüklosporiini samaaegselt saavatel patsientidel tuleb jälgida tsüklosporiini kontsentratsioone (vt lõik 4.5).

Antikoagulandid

Kui Ezoleta lisatakse ravile varfariini, mõne teise kumariini rühma antikoagulandi või fluindiooniga, tuleb vastavalt jälgida INR'i (*International Normalised Ratio*) (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Prekliinilistes uuringutes on näidatud, et esetimiib ei indutseeri tsütokroom P450 ravimite metabolismis osalevaid ensüüme. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud esetimiibi ja ravimite vahel, mida teadaolevalt metaboliseerivad tsütokroomid P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 või N-atsetültransferaas.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei avaldanud esetimiib koosmanustamisel toimet dapsooni, dekstrometorfaani, digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide (etünüülöstradiool ja levonorgestrel), glipisiidi, tolbutamiidi või midasolaami farmakokineetikale. Koos esetimiibiga manustatud tsimetidiin ei mõjutanud esetimiibi biosaadavust.

Antatsiidid

Samaaegne antatsiidi manustamine vähendas esetimiibi imendumise kiirust, kuid ei mõjutanud esetimiibi biosaadavust. Esetimiibi aeglustunud imendumist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Kolestüramiin

Samaaegne kolestüramiini manustamine vähendas kogu esetimiibi (esetimiib pluss esetimiibglükuroniid) keskmist kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) ligikaudu 55%. Ezoleta lisamisel kolestüramiini võib selle koostoime tõttu madala tihedusega lipoproteiin kolesterooli langus olla oodatust väiksem (vt lõik 4.2).

Fibraadid

Fenofibraati ja Ezoleta't kasutavate patsientide puhul peavad arstid olema teadlikud sapikivitõve ja sapipõie haiguse võimalikust tekkeriskist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kui Ezoleta't ja fenofibraati saaval patsiendil kahtlustatakse sapikivitõbe, on näidustatud sapipõie uuringud ja antud ravi tuleb katkestada (vt lõik 4.8).

Fenofibraadi või gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenes mõõdukalt esetimiibi üldkontsentratsioon (vastavalt ligikaudu 1,5 ja 1,7 korda).

Ezoleta ja teiste fibraatide koosmanustamist ei ole uuritud.

Fibraadid võivad suurendada kolesterooli eritumist sappi, mis võib põhjustada sapikivitõbe.

Loomkatsetes suurendas esetimiib mõnikord kolesterooli sisaldust sapis, aga mitte kõikide liikide puhul (vt lõik 5.3). Ezoleta terapeutilise kasutamise korral ei saa välistada sapikivide tekke võimalust.

Statiinid

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud esetimiibi koosmanustamisel atorvastatiini, simvastatiini, pravastatiini, lovastatiini, fluvastatiini või rosuvastatiiniga.

Tsüklosporiin

Uuringus, kus osales kaheksa neerusiirdamise läbi teinud patsienti, kes said stabiilset tsüklosporiiniannust ja kelle kreatiniini kliirens oli > 50 ml/min, suurendas esetimiibi 10 mg üksikannus kogu esetimiibi keskmist AUC-d 3,4 korda (2,3...7,9 korda), võrreldes terve kontrollgrupiga teisest uuringust (n=17), kus saadi ainult esetimiibi. Erinevas uuringus osalenud siirdatud neeruga patsiendil, kellel oli raske neerukahjustus ning kes sai tsüklosporiini ja mitmeid teisi ravimeid, suurenes kogu esetimiibi ekspositsioon võrreldes kontrollgrupiga, kus saadi ainult esetimiibi, 12 korda. Kaheperioodilises ristuva ülesehitusega uuringus 12 tervel inimesel, kes manustasid iga päev 20 mg esetimiibi 8 päeva jooksul koos tsüklosporiini 100 mg ühekordse annusega 7. päeval, suurenes tsüklosporiini AUC keskmiselt 15% (vahemik: vähenemine 10%...suurenemine 51%) võrreldes ainult 100 mg tsüklosporiini üksikannusega. Siirdatud neeruga patsientidel ei ole läbi viidud kontrollitud uuringut esetimiibi mõju kohta tsüklosporiini ekspositsioonile nende koosmanustamisel. Ezoleta lisamisel tsüklosporiinile tuleb olla ettevaatlik. Ezoleta't ja tsüklosporiini samaaegselt saavatel patsientidel tuleb jälgida tsüklosporiini kontsentratsioone (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid

Kaheteistkümne terve täiskasvanud mehega läbi viidud uuringus ei olnud esetimiibi (10 mg üks kord ööpäevas) samaaegsel manustamisel olulist mõju varfariini biosaadavusele ja protrombiinajale. Kuid turuletulekujärgselt on teatatud suurenenud INR'ist patsientidel, kellel lisati esetimiib ravile varfariini või fluindiooniga. Kui Ezoleta lisatakse ravile varfariini, mõne teise kumariini rühma antikoagulandi või fluindiooniga, tuleb vastavalt jälgida INR'i (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ja imetamise ajal on Ezoleta kasutamine koos statiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3), palun lugeda vastava statiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Rasedus

Ezoleta't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Ezoleta kasutamise kohta rasedatel ei ole kliinilisi andmeid. Esetimiibi monoterapia loomkatsed ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ezoleta't ei tohi imetamise ajal kasutada. Uuringud rottidel on näidanud, et esetimiib eritub emalooma piima. Pole teada, kas esetimiib eritub inimestel rinnapiima.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed esetimiibi toime kohta inimese fertiilsusele. Esetimiibil puudus toime isaste või emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Vaatamata sellele tuleb autot juhtides või masinatega töötades arvestada, et teatatud on pearingluse esinemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tabel (kliinilised uuringud ja turuletulekujärgne kogemus)

Kliinilised uuringud kestusega kuni 112 nädalat, kus manustati esetimiibi annuses 10 mg ööpäevas monoterapiana 2396 patsiendile, koos statiiniga 11308 patsiendile või koos fenofibraadiga 185 patsiendile näitasid, et kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged ja mööduvad. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli sarnane esetimiibi ja platseebo puhul. Sarnaselt oli kõrvaltoimete tõttu uuringu

katkestamise sagedus võrreldav esetimiibi ja platseebo puhul.

Esetimiib monoteeraapia või koosmanustamisel statiiniga:

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati esetimiibiga ravitud patsientidel (N = 2396) suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul (N = 1159) või esetimiibi ja statiini koosmanustamisel (N = 11 308) suurema esinemissagedusega kui ainult statiini kasutamisel (N = 9361). Andmed turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kohta saadi teadetest, kus esetimiibi manustati üksi või koos statiiniga.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esetimiibi monoteeraapia		
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
<i>Uuringud</i>	ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine; kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine veres; gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine; kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates	Aeg-ajalt
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Köha	Aeg-ajalt
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu; kõhulahtisus; kõhupuhitus	Sage
	Düspepsia; gastriösofageaalne reflukshaigus; iiveldus	Aeg-ajalt
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Liigesvalu; lihasspasmid; kaelavalu	Aeg-ajalt
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Söögiisu vähenemine	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Kuumahood; hüpertensioon	Aeg-ajalt
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus	Sage
	Rindkerevalu; valu	Aeg-ajalt
Täiendavad kõrvaltoimed esetimiibi koosmanustamisel statiinidega		
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
<i>Uuringud</i>	ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine	Sage
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Sage
	Paresteesia	Aeg-ajalt
<i>Seedetraktihäired</i>	Suukuivus; gastriit	Aeg-ajalt
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sügelus; lööve; urtikaaria	Aeg-ajalt
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Lihaskoevalu	Sage
	Seljavalu; lihaskoe nõrkus; jäsemevalu	Aeg-ajalt
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia; perifeersed tursed	Aeg-ajalt
Turuletulekujärgne kogemus (manustamisel koos statiinidega või ilma)		
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Trombotsütopeenid	Teadmata
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus; paresteesia	Teadmata
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Düsüpnoe	Teadmata

<i>Seedetrakti häired</i>	Pankreatiit; kõhukinnisus	Teadmata
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Multiformne erüteem	Teadmata
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia; müopaatia/rabdomüolüüs (vt lõik 4.4)	Teadmata
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Asteenia	Teadmata
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkus, sh. lööve; urtikaaria; anafülaksia ja angioödeem	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Hepatiit; kolelitiaas; koletsüstiit	Teadmata
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Depressioon	Teadmata

Esetimiibi koosmanustamisel fenofibraadiga:

Seedetrakti häired: kõhuvalu (sage).

Mitmekeskeselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel said 625 patsienti ravi kuni 12 nädala ja 576 patsienti kuni 1 aasta jooksul. Selles uuringus raviti esetimiibi ja fenofibraadiga 172 patsienti 12 nädala jooksul ja 230 patsienti (sealhulgas 109 patsienti, kes said esimese 12 nädala jooksul ainult esetimiibi) 1 aasta jooksul. Selle uuringu eesmärk ei olnud võrrelda harvade kõrvaltoimete esinemist ravigruppides. Seerumi aminotransferaaside aktiivsuse kliiniliselt olulise suurenemise ($> 3 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist, järjestikused mõõtmised) esinemissagedus (95% CI) oli 4,5% (1,9, 8,8) ja 2,7% (1,2, 5,4) vastavalt fenofibraadi monoterapia ning esetimiibi ja fenofibraadi koosmanustamise puhul (kohandatud ravi kestuse järgi). Koletsüstektomia sagedus oli 0,6% (0,0, 3,1) ja 1,7% (0,6, 4,0) vastavalt fenofibraadi monoterapia ning esetimiibi ja fenofibraadi kombinatsiooni puhul (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed (vanuses 6 kuni 17 aastat)

Uuringus, kus osalesid heterosügootse perekondliku või mitteperekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed (vanuses 6 kuni 10 aastat) ($n = 138$), täheldati ALATi ja/või ASATi aktiivsuse suurenemist (≥ 3 korda üle normvahemiku ülemise piiri järjestikuste mõõtmiste puhul) 1,1%-l (1 patsient) esetimiibi saanud patsientidest ja 0%-l platseeborühmas. Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemist (≥ 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri) ei täheldatud. Müopaatia juhtusid ei kirjeldatud.

Eraldi uuringus, kus osalesid heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga teismelised patsiendid (vanuses 10 kuni 17 aastat) ($n = 248$), täheldati ALATi ja/või ASATi aktiivsuse suurenemist (≥ 3 korda üle normvahemiku ülemise piiri järjestikuste mõõtmiste puhul) 3% (4 patsiendil) esetimiibi/simvastatiini saanud patsientidest ja 2% (2 patsiendil) simvastatiini monoterapia grupis; vastavad väärtused KFK aktiivsuse suurenemise kohta olid 2% (2 patsiendil) ja 0%. Müopaatia juhtusid ei kirjeldatud.

Need uuringud ei sobinud harvaesinevate kõrvaltoimete võrdlemiseks.

Südame isheemiatõvega ja anamneesis ÄKS sündmusega patsiendid

Uuring IMPROVE IT (vt lõik 5.1) hõlmas 18 144 patsienti, kes said kas esetimiibi/simvastatiini 10/40 mg ööpäevas ($n = 9067$, kellest 6%-l tiitriti esetimiibi/simvastatiini annus 10/80 mg-ni) või simvastatiini 40 mg ööpäevas ($n = 9077$, kellest 27%-l tiitriti simvastatiini annus 80 mg-ni). Ohutusprofiilid olid mediaanse jälgimisperioodi (6,0 aastat) ajal sarnased. Kõrvaltoimetest tingitud katkestamisi oli esetimiibi/simvastatiini saanud patsientide hulgas 10,6% ja simvastatiini rühmas 10,1%. Müopaatia esinemissagedus oli esetimiibi/simvastatiini rühmas 0,2% ja simvastatiini rühmas 0,1%. Müopaatia oli defineeritud kui seletamatu põhjusega lihasnõrkus või -valu koos seerumi CK sisalduse tõusuga rohkem kui 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri või kahel järjestikusel

mõõtmisel CK > 5 kuni < 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri. Rabdomüolüüsi esinemissagedus esetimiibi/sivastatiini rühmas oli 0,1% ja simvastatiini rühmas 0,2%. Rabdomüolüüs oli defineeritud kui seletamatu põhjusega lihasnõrkus või –valu koos seerumi CK sisalduse tõusuga ≥ 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri koos tõendatud neerukahjustusega, ≥ 5 korda üle normvahemiku ülemise piiri ja < 10 korda üle normvahemiku ülemise piiri kahel järjestikusel mõõtmisel koos tõendatud neerukahjustusega või seerumi CK sisaldus $\geq 10\ 000$ RÜ/l ilma tõendatud neerukahjustuseta. Transaminaaside aktiivsuse järjestikuse suurenemise (≥ 3 korda üle normvahemiku ülempiiri) esinemissagedus oli esetimiibi/simvastatiini rühmas 2,5% ja simvastatiini rühmas 2,3% (vt lõik 4.4). Sapipõiega seotud kõrvaltoimetest teatati esetimiibi/simvastatiini ning simvastatiini rühma määratud patsientidel vastavalt 3,1% ja 3,5%. Koletsüstektoomiast tingitud hospitaliseerimist esines mõlemas rühmas 1,5%-l juhtudest. Kasvajaid (defineeritud kui mis tahes uus pahaloomuline moodustis) diagnoositi uuringu jooksul vastavalt 9,4% ja 9,5% juhtudest.

Kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Uuringus SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (vt lõik 5.1), mis hõlmas üle 9000 patsiendi, kes said fikseeritud kombinatsioonis esetimiibi 10 mg ja simvastatiini 20 mg ööpäevas (n = 4650) või platseebot (n = 4620), olid ohutusandmed 4,9-aastase mediaanse jälgimisperioodi jooksul sarnased. Selles uuringus dokumenteeriti ainult tõsised kõrvaltoimed ja ravi katkestamised mis tahes kõrvaltoimete tõttu. Kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamise määr oli sarnane (esetimiibi ja simvastatiiniga ravitud patsientidel 10,4%, platseebot saanud patsientidel 9,8%). Müopaatia/rabdomüolüüsi esinemissagedus oli esetimiibi ja simvastatiiniga ravitud patsientidel 0,2% ja platseebot saanud patsientidel 0,1%. Transaminaaside aktiivsuse järjestikust suurenemist (> 3 korda üle normvahemiku ülempiiri) oli 0,7%-l esetimiibi ja simvastatiiniga ravitud patsientidel võrreldes 0,6%-l platseebot saanud patsientidel. Selles uuringus ei olnud statistiliselt olulist esinemissageduste suurenemist eelnevalt määratletud kõrvaltoimete, sh kasvaja (9,4% esetimiibi/simvastatiini rühmas, 9,5% platseeborühmas), maksapõletiku, koletsüstektoomia ega sapikivide või kõhunäärmpõletiku tüsistuste osas.

Laboratoorsete analüüside väärtused

Monoteraapia kliinilistes uuringutes oli seerumi transaminaaside (järjestikused ALAT ja/või ASAT väärtused ≥ 3 korda üle normväärtuse ülemise piiri) kliiniliselt olulise tõusu esinemine esetimiibi (0,5%) ja platseebo (0,3%) korral sarnane. Ravimite koosmanustamise uuringutes oli esinemissagedus esetimiibi ja statiini koos kasutataval patsientidel 1,3% ning ainult statiiniga ravitud patsientidel 0,4%. Need tõusud olid üldiselt asümptomaatilised, ei olnud seotud sapipaisuga ning pärast ravi katkestamist või ravi jätkamist taandus algtasemele (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes teatati CPKst, mis oli > 10 korda üle normväärtuse ülemise piiri, neljal patsiendil 1674st (0,2%), kes said ainult esetimiibi vs. ühe patsiendiga 786st (0,1%), kes said platseebot ja ühe patsiendiga 917st (0,1%), kes said esetimiibi koos statiiniga vs. nelja patsiendiga 929st (0,4%), kes said ainult statiini. Esetimiibiga ei seostatud liigset müopaatia või rabdomüolüüsi esinemist võrreldes vastavate kontrollrühmadega (platseeboga või ainult statiiniga) (vt lõik 4.4.).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes, kus manustati esetimiibi 50 mg ööpäevas 15 tervele isikule kuni 14 päeva või 40 mg ööpäevas 18-le primaarse hüperkolesteroleemiaga patsiendile kuni 56 päeva, oli esetimiib üldiselt hästi talutav. Loomkatsetes ei täheldatud toksilisust pärast esetimiibi ühekordsete suukaudsete annuste 5000 mg/kg manustamist rottidele ja hiirtele ning 3000 mg/kg manustamist koertele. On teatatud vähestest esetimiibi üleannustamise juhtudest. Enamikku neist ei ole seostatud kõrvaltoimetega. Teatatud kõrvaltoimed ei ole olnud tõsised. Üleannustamise korral tuleb rakendada

sümptomaatilise ja toetava ravi võtteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised lipiidisisaldust muutvad ained, ATC-kood: C10AX09.

Toimemehhanism

Ezoleta on uude klassi kuuluv lipiidide sisaldust langetav ravim, mis selektiivselt pärsib kolesterooli ja sarnaste taimsete steroolide imendumist soolest. Ezoleta on suukaudsel manustamisel aktiivne ning sellel on teistest kolesteroolisisaldust vähendavatest ühenditest (nt statiinid, sapphapete sekvestrandid [resiinid], fibraadid ja taimsed stanoolid) erinev toimemehhanism. Esetimiibi sihtmärk molekuli tasandil on sterooli transporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), mille tõttu soolest seotakse kolesterool ja fütosteroolid.

Esetimiib lokaliseerub peensoole hattudele ja pärsib kolesterooli imendumist, mille tulemusena väheneb soole kolesterooli transport maksa. Statiinid vähendavad kolesterooli sünteesi maksas ja nende kahe erineva mehhanismi tulemusena saavutatakse täiendav kolesteroolitaseme langus. Kahenädalases kliinilises uuringus 18 hüperkolesteroleemiaga patsiendil pärssis esetimiib soole kolesterooli imendumist võrreldes platseeboga 54%.

Farmakodünaamilised toimed

Esetimiibi selektiivsuse määramiseks kolesterooli imendumise vähendamisel on teostatud mitmeid prekliinilisi uuringuid. Esetimiib pärssis [14C]-kolesterooli imendumist, mõjutamata triglütseriidide, rasvhapete, sapphapete, progesterooni, etüüülöstradioli või rasvlahustuvate A- ja D-vitamiinide imendumist.

Epidemioloogilised uuringud on tõestanud, et kardiovaskulaarsüsteemi haigustesse haigestumus ja suremus sõltuvad otseselt üldkolesterooli ja LDL-C tasemest ning pöördvõrdeliselt HDL-C tasemest.

Esetimiibi manustamine koos statiiniga on efektiivne kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähendamisel südame isheemiatõvega ja anamneesis ÄKS sündmusega patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes langetas kas monoteerapiana või koos statiiniga manustatud esetimiib hüperkolesteroleemiaga patsientidel märkimisväärselt üldkolesterooli (ÜK), madala tihedusega lipoproteiin kolesterooli (LDL-C), apolipoproteiin B (Apo B) ja triglütseriidide (TG) sisaldust veres ning tõstis suure tihedusega lipoproteiin kolesterooli (HDL-C) sisaldust.

Primaarne hüperkolesteroleemia

Topeltpimedas platseebokontrolliga 8-nädalases uuringus, kus osales 769 hüperkolesteroleemiaga patsienti, kes juba said monoteerapiana statiini, kuid kelle LDL-C ei olnud saavutanud rahvusvaheliselt aktsepteeritud sihtväärtust (2,6...4,1 mmol/l [100...160 mg/dl] sõltuvalt algväärtusest) vastavalt programmile *National Cholesterol Education Program* (NCEP), randomiseeriti saama esetimiibi 10 mg või platseebot lisaks juba käimasolevale statiinravile.

Statiinravi saanud patsientide seas, kes algselt ei olnud saavutanud LDL-C sihtväärtust (~82%), saavutas uuringu lõpus sihtväärtuse oluliselt enam haigeid nende hulgast, kes randomiseeriti esetimiibi gruppi, võrreldes platseebot saanutega (vastavalt 72% ja 19%). LDL-C langus oli märkimisväärselt erinev (25% ja 4% vastavalt esetimiib vs platseebo). Lisaks sellele vähendas käimasolevale statiinravile lisatud esetimiib platseeboga võrreldes tunduvalt ÜK, Apo B, TG ning tõstis HDL-C väärtusi. Statiinravile lisatud esetimiib või platseebo vähendas C-reaktiivse valgu väärtusi keskmiselt vastavalt 10% või 0% algväärtusest.

Kahes topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga 12-nädalases uuringus 1719-l primaarse hüperkolesteroleemiaga patsiendil vähendas esetimiib annuses 10 mg platseeboga võrreldes

märkimisväärselt ÜK (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) ja TG (8%) ning tõstis HDL-C (3%) väärtusi. Lisaks ei olnud esetimiibil toimet rasvlahustuvate A-, D- ja E-vitamiinide plasmakontsentratsioonidele ega protrombiinajale ning sarnaselt teistele lipiidide sisaldust vähendavatele ravimitele ei kahjustanud neerupealiste steroidhormoonide produktsiooni.

Mitmekeskuselises topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus (ENHANCE) randomiseeriti 720 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsienti saama 2 aasta jooksul esetimiibi annuses 10 mg kombinatsioonis 80 mg simvastatiiniga (n = 357) või 80 mg simvastatiini (n = 363). Uuringu esmane eesmärk oli hinnata esetimiibi/simvastatiini kombinatsioonravi toimet unearterite intima-meedia paksusele (IMT) võrreldes simvastatiini monoterapiaga. Selle surrogaatmarkeri mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole veel tõestatud.

Esmane tulemusnäitaja, kahemõõtmelise ultraheli abil mõõdetud kõigi kuue unearteri segmendi keskmise IMT muutus, ei erinenud oluliselt (p = 0,29) kahe ravigrupi vahel. 10 mg esetimiibi ja 80 mg simvastatiini kombinatsiooni või ainult 80 mg simvastatiini kasutamisel suurenes intima-meedia paksus uuringu 2-aastase kestuse jooksul vastavalt 0,0111 mm ja 0,0058 mm (uuringueelne keskmine unearterite IMT oli vastavalt 0,68 mm ja 0,69 mm).

Esetimiib 10 mg kombinatsioonis 80 mg simvastatiiniga langetas LDL-kolesterooli, üldkolesterooli, Apo B ja triglütseriidide sisaldust oluliselt enam kui simvastatiin 80 mg. HDL-kolesterooli protsentuaalne tõus oli sarnane kahe ravigrupi puhul. 10 mg esetimiibi ja 80 mg simvastatiini kombineeritud kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas teadaoleva ohutusprofiiliga.

Lapsed

Mitmekeskuselises topeltpimedas kontrollitud uuringus randomiseeriti 138 heterosügootse perekondliku või mitteperekondliku hüperkolesteroleemiaga patsienti (59 poissi ja 79 tüdrukut) vanuses 6 kuni 10 aastat (keskmine vanus 8,3 aastat), kellel oli LDL-kolesterooli algväärtus vahemikus 3,74...9,92 mmol/l, saama esetimiibi annuses 10 mg või platseebot 12 nädala jooksul.

12. nädalal olid esetimiibi toimel oluliselt vähenenud üldkolesterooli (-21% vs. 0%), LDL-kolesterooli (-28% vs. -1%), Apo B (-22% vs. -1%) ja mitte-HDL-kolesterooli väärtused (-26% vs. 0%) võrreldes platseeboga. Mõlemast ravirühmast saadud triglütseriidide ja HDL-kolesterooli tulemused olid sarnased (vastavalt -6% vs. +8% ja +2% vs. +1%).

Mitmekeskuselises, topeltpimedas, kontrollitud uuringus randomiseeriti 142 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (HePH) poissi (puberteedi aste Tanneri skaalal II või enam) ja 106 tüdrukut (kellel olid menstruatsioonid alanud) vanuses 10 kuni 17 aastat (keskmine vanus 14,2 aastat), kellel oli LDL-kolesterooli algväärtus vahemikus 4,1...10,4 mmol/l, saama esetimiibi annuses 10 mg koos simvastatiiniga (10, 20 või 40 mg) või simvastatiini monoterapiat (10, 20 või 40 mg) 6 nädala vältel, esetimiibi ja 40 mg simvastatiini kombinatsiooni või ainult 40 mg simvastatiini järgneva 27 nädala vältel ning seejärel esetimiibi ja simvastatiini (10 mg, 20 mg või 40 mg) avatud kombinatsiooni 20 nädala jooksul.

6. nädalal olid koosmanustatud esetimiibi ja simvastatiini (kõik annused) toimel oluliselt vähenenud üldkolesterooli (38% vs. 26%), LDL-kolesterooli (49% vs. 34%), Apo B (39% vs. 27%) ja mitteHDL-kolesterooli väärtused (47% vs. 33%) võrreldes simvastatiini monoterapiaga (kõik annused). Mõlemast ravirühmast saadud triglütseriidide ja HDL-kolesterooli tulemused olid sarnased (vastavalt -17% vs. -12% ja +7% vs. +6%). 33. nädala tulemused ühtisid 6. nädala tulemustega ning LDL-kolesterooli NCEP AAP ideaalse sihtväärtuse (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) saavutas oluliselt rohkem esetimiibi ja 40 mg simvastatiini saanud patsiente (62%) 40 mg simvastatiini saanud patsientidega (25%) võrreldes. 53. nädalal (avatud jätku-uuringu lõppedes) püsis toime lipiidparameetritele.

Koos simvastatiini 40 mg ületavate ööpäevaste annustega manustatud esetimiibi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud lastel vanuses 10 kuni 17 aastat. Koos simvastatiiniga manustatud esetimiibi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud alla 10-aastastel lastel.

Ei ole uuritud esetimiibiravi pikaajalist efektiivsust patsientidel vanuses alla 17 eluaasta, et vähendada haigestumust ja suremust täiskasvanueas.

Kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamine

Uuring IMPROVE IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime aktiivravi võrdlusrühmaga uuring, mis hõlmas ägeda koronaarsündroomi (ÄKS; kas äge müokardi infarkt või ebastabiilne stenokardia) tõttu hospitaliseeritud 18 144 patsienti, kes kaasati esimese kümne haiglas oldud päeva jooksul. ÄKSi väljendumisel oli patsientide LDL-C sisaldus ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), kui nad ei olnud võtnud vereliipiidide sisaldust vähendavaid ravimeid, või ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l), kui nad olid võtnud vereliipiidide sisaldust vähendavaid ravimeid. Kõik patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas esetimiibi/simvastatiini annuses 10/40 mg (n = 9067) või simvastatiini 40 mg (n = 9077) ja neid jälgiti mediaanselt 6,0 aastat.

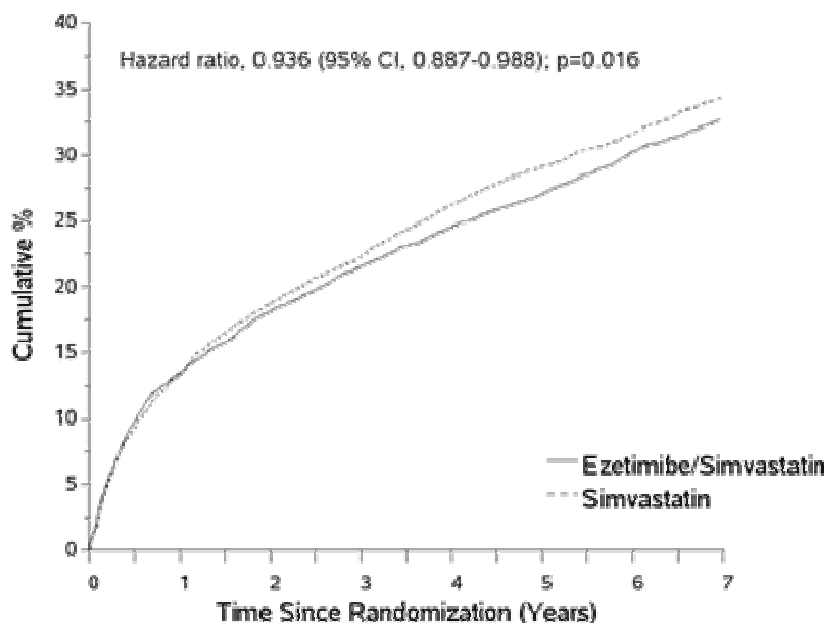
Patsientide mediaanne vanus oli 63,6 aastat; 76% olid mehed, 84% europiidid ja 27% diabeetikud. Uuringusse kvalifitseeruva seisundi ajal oli LDL-C keskmine väärtus lipiidide sisaldust vähendavaid ravimeid saanud patsientidel (n = 6390) 80 mg/dl (2,1 mmol/l) ja lipiidide sisaldust vähendavaid ravimeid mittesaanud patsientidel (n = 11594) 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Enne uuringusse kvalifitseeruva ÄKSi tõttu hospitaliseerimist sai statiinravi 34% patsientidest. Ühe aasta möödudes oli ravi jätkavate patsientide keskmine LDL-C väärtus esetimiibi/simvastatiini rühmas 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) ja simvastatiini monoterapias rühmas 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l). Lipiidide sisaldused võeti reeglina patsientidelt, kes tarvitasid püsivalt uuringuravimit.

Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude, raskete isheemiliste seisundite (defineeritud kui mitteletaalne müokardiinfarkt, dokumenteeritud ja hospitaliseerimist vajanud ebastabiilne stenokardia või mis tahes pärgarterite revaskularisatsiooni protseduur, mis toimus vähemalt 30 päeva pärast randomiseeritud ravi määramist) ja mitteletaalse insuldi liitnäitaja. Uuringus näidati, et simvastatiinravile lisatud esetimiib andis kasvavat kasu esmase liittulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, rasked isheemilised seisundid ja mitteletaalne insult) vähendamisel võrreldes simvastatiini monoterapiaga (suhtelise riski vähenemine 6,4%, p = 0,016). Esmane tulemusnäitaja saavutati esetimiibi/simvastatiini rühmas 9067 patsiendist 2572 puhul (Kaplan-Meieri [KM] määr 7. aastal 32,72%) ning simvastatiini monoterapias rühmas 9077 patsiendist 2742 puhul (KM-i määr 7. aastal 34,67%) (vt joonis 1 ja tabel 1). Selline järk-järguline kasu on eeldatav ka teiste samaaegselt manustatavate statiinide puhul, millel on näidatud tõhusus kardiovaskulaarsete tüsistuste vähendamisel. Selles kõrgriskiga rühmas üldsuresus ei muutunud (vt tabel 1).

Esines üldine kasu kõigi insultide puhul. Samas oli esetimiibi/simvastatiini rühmas hemorraagilise insuldi esinemissagedus veidi, kuid statistiliselt mitteoluliselt, suurenenud võrreldes simvastatiini monoterapiaga (vt tabel 1). Hemorraagilise insuldi riski esetimiibi ja tugevamatoimeliste statiinide koosmanustamisel mõjusid ei ole pikaajaliste tulemuste suhtes uuritud.

Esetimiibi/simvastatiini ravi mõju oli üldiselt sarnane mitmete alarühmade (sh sugu, vanus, rass, suhkrutõve esinemine anamneesis, ravieelne vere lipiidisisaldus, eelnev statiinravi, eelnev insult ja hüpertensioon) üldiste tulemustega.

Joonis 1. Esetimiibi/simvastatiini mõju esmasele liittulemusnäitajale (kardiovaskulaarne surm, rasked isheemilised seisundid või mitteletaalne insult).



Subjects at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatin		9067	7371	6801	6375	5838	4284	3301	1906
Simvastatin		9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabel 1.

IMPROVE IT uuringus kõikidel randomiseeritud patsientidel ilmnunud rasked kardiovaskulaarsed sündmused ravirühmade kaupa

Tulemusnäitaja	Esetimiib/simvastatii n 10/40 mg ^a (N = 9067)		Simvastatiin 40 m ^{gb} (N = 9077)		Riskide suhe (95% CI)	p- väär- tus
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Esmane tõhususe liitulemusnäitaja						
(Kardiovaskulaarne surm, rasked isheemilised seisundid ja mittefataalne insult)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Teised tõhususe liitulemusnäitajad						
Isheemiatõvest tingitud surm, mitteletaalne müokardi infarkt, erakorraline pärgarterite revaskularisatsioon 30 päeva möödudes	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Raske isheemiline seisund, mitteletaalne insult, surm (kõik põhjused)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardi infarkt, hospitaliseerimist vajav ebastabiilne stenokardia, igasugune revaskularisatsiooni protseduur, mitteletaalne insult	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Esmase liitulemusnäitaja komponendid ja valitud tõhususe tulemusnäitajad (vastava seisundi esmased avaldumised mis tahes ajal)						
Kardiovaskulaarne surm	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Rasked isheemilised seisundid:						
Mitteletaalne müokardi infarkt	945	12,77%	1083	14,41%	0,871	0,002

					(0,798, 0,950)	
Hospitaliseerimist vajav ebastabiilne stenokardia	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Pärgarterite revaskularisatsioon 30 päeva möödudes	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Mitteletaalne insult	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Kõik müokardi infarkti juhud (letaalsed ja mitteletaalsed)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Kõik insuldi juhud (letaalsed ja mitteletaalsed)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Mittehemorraagiline insult ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorraagiline insult	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Mis tahes põhjusel surm	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6% juhtudel tiitriti esetimiibi/simvastatiini annus 10/80 mg-ni.

^b 27% juhtudel tiitriti simvastatiini annus 80 mg-ni.

^c Kaplan-Meieri hinnanguline väärtus 7 aasta möödudes.

^d sh isheemiline insult või määramata insult.

Raskete vaskulaarsete sündmuste ennetamine kroonilise neeruhaiguse korral

SHARP (*The Study of Heart and Renal Protection*) oli rahvusvaheline randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpime uuring, milles osales 9438 kroonilise neeruhaigusega patsienti, kellest kolmandik olid uuringu alguses dialüüsravil. Kokku sai 4650 patsienti esetimiibi annuses 10 mg kombinatsiooni simvastatiini 20 mg annusega ja 4620 platseebot ning neid jälgiti mediaanselt 4,9 aastat. Patsientide keskmine vanus oli 62 aastat ja 63% olid meessoost, 72% olid europiidid, 23% suhkurtõvega ja dialüüsravi mittesaavate patsientide hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) oli 26,5 ml/min/1,73 m². Uuringusse valimisel puudusid kriteeriumid lipiidide osas. Uuringu alguse keskmine LDL-kolesterooli sisaldus oli 108 mg/dl. Pärast ühte aastat, arvestades ka uuringu ravimit enam mittevõtvaid patsiente, oli LDL-kolesterooli sisaldus vähenenud võrreldes platseeboga 26% 20 mg simvastatiini monoravi rühmas ja 38% esetimiibi 10 mg ja simvastatiini 20 mg kombinatsioonravi rühmas.

SHARP'i uuringukavas määratletud esmane võrdlusemärk oli "raskete vaskulaarsete seisundite" (määratletud kui mitteletaalne müokardi infarkt või kardiaalsete surm, insult või mis tahes revaskularisatsiooni protseduur) ravikavatsuslik analüüs ainult nendel patsientidel, kes esialgselt randomiseeriti esetimiibi/simvastatiini kombinatsiooni (n = 4193) või platseebo (n = 4191) rühma. Teised analüüsid hõlmasid sama liitnäitaja ja selle üksiknäitajate analüüsimist kogu kohordi suhtes, kes randomiseeriti (ravi alguses või 1. aasta täitumisel) esetimiibi/simvastatiini kombinatsiooni (n = 4650) või platseebo (n = 4620) rühma.

Esmase tulemusnäitaja analüüs näitas, et esetimiibi/simvastatiini kombinatsioon vähendas oluliselt raskete vaskulaarsete seisundite tekkeriski (749-l patsiendil platseeborühmas võrreldes 639-ga esetimiibi/simvastatiini kombinatsiooni rühmas) suhtelise riski vähenemisega 16% (p = 0,001).

Kuid selline uuringu ülesehitus ei võimaldanud eraldi hinnata esetimiibi efektiivsust monokomponendina raskete vaskulaarsete sündmuste tekkeriski olulisel vähendamisel kroonilise neeruhaigusega patsientidel.

Raskete vaskulaarsete sündmuste üksiknäitajad kõigil randomiseeritud patsientidel on esitatud tabelis 2. Esetimiib koos simvastatiiniga vähendas oluliselt insuldi ja mis tahes revaskularisatsiooni riski ilma oluliste arvuliste erinevusteta esetimiibi/simvastatiini kombinatsiooni kasuks mitteletaalse müokardi infarkti ja kardialse surma osas.

Tabel 2

Kõigi SHARP^a uuringus randomiseeritud patsientide rasked vaskulaarsed sündmused ravirühma kaupa

Tulemusnäitaja	Esetimiib 10 mg/ simvastatiin 20 mg kombinatsioon (N=4650)	Platseebo (N=4620)	Riskisuhe (95% CI)	p-väärtus
Rasked vaskulaarsed seisundid	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Mitteletaalne müokardi infarkt	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Kardiaalne surm	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Mis tahes insult	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Mitthemorraagiline insult	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorraagiline insult	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Mis tahes revaskularisatsioon	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Rasked aterosklerootilised seisundid ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aRavikavatsuslik anaklüüs kõigil SHARP patsientidel, kes randomiseeriti võtma esetimiibi/simvastatiini kombinatsiooni või platseebot uuringu alguses või 1. aasta täitumisel.

^bOlulised aterosklerootilised tüsistused olid määratletud mitteletaalse müokardi infarkti, kardialse surma, mitthemorraagilise insuldi või mis tahes revaskularisatsiooni liitnäitajana.

Esetimiibi/simvastatiini kombinatsiooniga saavutatud LDL-kolesterooli sisalduse absoluutne vähenemine oli väiksem patsientidel, kellel oli uuringu alguses madalam LDL-kolesterooli sisaldus (< 2,5 mmol/l) ja kes olid uuringu alguses dialüüsiravil, võrreldes teiste patsientidega ning vastavad riski vähenemised olid nendes rühmades väiksemad.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HoPH)

Topeltpimedasse, randomiseeritud 12 nädalat kestnud uuringusse kaasati 50 kliinilise ja/või geneetilise HoPH diagnoosiga patsienti, kes said eelnevalt atorvastatiini või simvastatiini (40 mg) koos samaaegse LDL afereesiga või ilma. Esetimiib manustatuna koos atorvastatiiniga (40 või 80 mg) või simvastatiiniga (40 mg või 80 mg), vähendas oluliselt LDL-kolesterooli taset (15%) võrreldes simvastatiini või atorvastatiini monoterapiaga annuse suurendamisega 40 mg-lt 80 mg-le.

Aordistenoos

Uuring SEAS (*The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*) oli mitmekeskuseline, topeltpime, platseebokontrollitud uuring, mis kestis keskmiselt 4,4 aastat ja kus osales 1873 patsienti asümptomaatilise aordistenoosiga (AS), mida dokumenteeriti kui Doppleriga mõõdetud maksimaalset verevoolu kiirust aordis vahemikus 2,5...4,0 m/s. Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kes ei vajanud alterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse riski vähendamise eesmärgil

statiinravi. Patsiendid randomiseeriti 1 : 1 saama platseebot või samaaegselt manustatud 10 mg esetimiibi ja 40 mg simvastatiini ööpäevas.

Esmane kombineeritud tulemusnäitaja hõlmas olulisi kardiovaskulaarseid tüsistusi, milleks olid kardiovaskulaarne surm, aordiklapi asendamise operatsioon, kongestiivne südamepuudulikkus aordistenoosi süvenemise tulemusena, mittefataalne müokardi infarkt, koronaararteri šunteerimine, perkutaanne koronaarangioplastika, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu ja mittehemorraagiline insult. Põhilised teised tulemusnäitajad olid esmase tulemusnäitaja kategooriate alamgruppide kombineeritud näitajad.

Platseeboga võrreldes esetimiib/simvastatiin 10/40 mg ei vähendanud märkimisväärselt raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski.

Esmane tulemusnäitaja ilmnes 333 patsiendil (35,3%) esetimiibi/simvastatiini grupis ja 355 patsiendil (38,2%) platseebogrupis (riskisuhe esetimiibi/simvastatiini grupis 0,96; 95% usaldusvahemik 0,83...1,12; $p = 0,59$). Aordiklapi asendamine tehti 267 patsiendile (28,3%) esetimiibi/simvastatiini grupis ja 278 patsiendile (29,9%) platseebogrupis (riskisuhe 1,00; 95% CI 0,84...1,18; $p = 0,97$). Esetimiibi/simvastatiini grupis ($n = 148$) esinesid isheemilised kardiovaskulaarsed tüsistused väiksemal arvul patsientidest kui platseebogrupis ($n = 187$) (riskisuhe 0,78; 95% CI 0,63...0,97; $p = 0,02$), põhiliselt väiksema arvu patsientide tõttu, kellele tehti koronaararteri šunteerimine.

Vähk tekkis sagedamini esetimiibi/simvastatiini grupis (105 vs 70, $p = 0,01$). Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge, kuna suuremas SHARP uuringus mis tahes vähiga patsientide üldarv ei erinenud (438 esetimiib/simvastatiin grupis vs 439 platseebogrupis). Lisaks ei erinenud märkimisväärselt uuringus IMPROVE IT mis tahes uue pahaloomulise protsessiga patsientide koguarv (esetimiibi/simvastatiini rühmas 853, simvastatiini rühmas 863) ning seetõttu ei saa kinnitada SEAS uuringu leide SHARP'i või IMPROVE-IT'i uuringuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub esetimiib kiiresti ja konjugeeritakse ulatuslikult farmakoloogiliselt aktiivseks fenoolglükuroniidiks (esetimiibglükuroniid). Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub esetimiibglükuroniidil keskmiselt 1...2 tunni jooksul ja esetimiibil 4...12 tunni jooksul. Esetimiibi absoluutset biosaadavust ei saa määrata, kuna aine ei ole lahustatav süstelahustele sobivas vesikeskkonnas.

Ravimi suukaudne manustamine samaaegselt toiduga (rasvane või rasvavaene toit) ei mõjuta esetimiibi biosaadavust manustatuna esetimiib 10 mg tablettidena. Ezoleta't võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Esetimiibi ja esetimiibglükuronidi seonduvus inimese plasmavalkudega on vastavalt 99,7% ja 88...92%.

Biotransformatsioon

Esetimiib metaboliseerub primaarselt peensooles ja maksas glükuronidi konjugatsiooni teel (II faasi reaktsioon) ning järgnevalt eritub sapiga. Minimaalset oksüdatiivset metabolismi (I faasi reaktsioon) on täheldatud kõigil uuritud liikidel. Esetimiib ja esetimiibglükuroniid on peamised plasmast leitavad ravimist pärinevad ühendid, moodustades vastavalt 10...20% ja 80...90% kogu ravimist plasmas. Nii esetimiibi kui ka esetimiibglükuronidi eliminatsioon plasmast on aeglane olulise enterohepaatilise retsirkulatsiooni teel. Esetimiibi ja esetimiibglükuronidi poolväärtusaeg on ligikaudu 22 tundi.

Eritumine

Pärast ^{14}C -esetimiibi (20 mg) suukaudset manustamist inimestele leiti, et kogu esetimiib moodustas ligikaudu 93% kogu radioaktiivsusest plasmas. Ligikaudu 78% ja 11% manustatud radioaktiivsusest leiti üle 10 päeva kestnud kogumisperioodil vastavalt roojas ja uriinis. 48 tunni möödudes ei olnud vereplasmas võimalik radioaktiivsust määrata.

PATSIENTIDE ERIRÜHMAD

Lapsed

Esetimiibi farmakokineetika on lastel vanuses alates 6. eluaastast sarnane täiskasvanutega. Farmakokineetilised andmed laste (<6-aastased) kohta puuduvad. Kliiniline kogemus laste ja noorukitega on saadud HoPH või HePH haigetega.

Eakad

Esetimiibi üldkontsentratsioon plasmas on vanematel (üle 65-aastastel) 2 korda suurem kui noorematel täiskasvanutel (18...45-aastastel). Ezoleta'ga ravitud vanemate ja nooremate patsientide seas on LDL-C vähenemine ja ohutusprofiil sarnased. Seetõttu ei ole eakatel vaja annust muuta.

Maksakahjustus

Võrreldes tervete inimestega suurenes kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor 5...6) patsientidel pärast ühekordset esetimiibi 10 mg annuse manustamist kogu esetimiibi keskmine AUC 1,7 korda. 14-päevases korduvate annustega (10 mg ööpäevas) uuringus mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 7...9) suurenes kogu esetimiibi keskmine AUC võrreldes tervetega 1. ja 14. päeval ligikaudu 4 korda. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Kuna mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor >9) tekkiva esetimiibi ekspositsiooni suurenemise toime ei ole teada, ei ole Ezoleta kasutamine nendel patsientidel soovitatav (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Võrreldes tervetega (n=9) suurenes raske neeruhaigusega patsientidel (n=8; keskmine kreatiniini kliirens alla 0,5 ml/s/1,73 m² (30 ml/min/1,73 m²)) pärast esetimiibi 10 mg üksikannust kogu esetimiibi keskmine AUC ligikaudu 1,5 korda. Seda tulemust ei peeta kliiniliselt oluliseks. Neerukahjustusega patsiendid ei vaja annuse kohandamist. Ühel selle uuringu patsiendil (siirdatud neeruga, keda raviti paljude ravimitega, sealhulgas tsüklosporiiniga) oli kogu esetimiibi ekspositsioon 12 korda suurem.

Sugu

Esetimiibi üldkontsentratsioon on naistel veidi kõrgem (ligikaudu 20%) kui meestel. LDL-C vähenemine ning ravimi ohutusprofiil on esetimiibiga ravitud meestel ja naistel võrreldavad. Seetõttu ei ole soost tulenevalt ravimi annuse kohandamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Esetimiibi korduvtoksilisuse loomkatsetes ei ole leitud sihtorganeid toksilistele toimetele. Koortel, keda raviti nelja nädala jooksul esetimiibiga ($\geq 0,03$ mg/kg/päevas) suurenes kolesterooli sisaldus sapis faktorilt 2,5 3,5-ni. Samas ei täheldatud üheaastases uuringus koortel, keda raviti annustega kuni 300 mg/kg ööpäevas, sapikivitõve või teiste maksa ja sapiteede häirete esinemissageduse suurenemist. Nende andmete tähtsus inimesele ei ole teada. Esetimiibi terapeutilise kasutamise korral ei saa välistada sapikivide tekke võimalust.

Esetimiibi ja statiinide koosmanustamise uuringutes täheldati peamiselt statiinidele omaseid toksilisi toimeid. Mõned toksilised toimed olid rohkem väljendunud kui ravi korral ainult statiinidega. Selle põhjuseks peetakse koosmanustamisel esinevaid farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid. Selliseid koostoimeid kliinilistes uuringutes ei täheldatud. Müopaatiat esines rottidel üksnes pärast ravi annustega, mis olid inimese terapeutilisest annusest mitmeid kordi suuremad (statiinide AUC väärtustest ligikaudu 20 korda suuremad ja aktiivsete metaboliitide AUC väärtustest 500...2000 korda suuremad).

Esetimiibi *in vivo* ja *in vitro* uuringutes monoterapiiana või koos statiinidega genotoksilist toimet ei täheldatud. Esetimiibi kartsinogeensuse pikaajalised uuringud olid negatiivsed.

Esetimiibil ei olnud toimet isaste ega emaste rottide viljakusele ega leitud ka teratogeenset toimet rottidele ega küülikutele, samuti puudus mõju pre- või postnataalsele arengule. Korduvast annuses 1000 mg/kg ööpäevas läbis esetimiib tiinetel rottidel ja küülikutel platsentaarbarjääri. Esetimiibi ja statiinide koosmanustamine ei olnud rottidele teratogeenne. Tiinetel küülikutel esines mõnel juhul skeleti deformatsioone (torakaal- ja sabalülide kahjustus, sabalülide vähenenud arv). Esetimiibi ja

lovastatiini koosmanustamisel esines embrüo surma.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumlaaurüülsulfaat
Povidoon K30
Mannitool (E421)
Kroskarmelloosnaatrium (E468)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumstearüülfumaraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Al/PVC/Al): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

661009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2017