

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezetimibe Accord 10 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg esetimiibi.

INN: *Ezetimibum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 83 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged või kahvatuvalged kapslikujulised, lamedad, kaldservadega, katmata tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "10" ja teine külg on sile.

Pikkus: 8,2 mm

Laius: 4,1 mm

Paksus: 2,6 mm

## 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 kasutamise ei saavutata piisavat tulemust.

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

Kardiovaskulaarsete juhtumite ennetamine

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

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HoPH)

Esetimiib manustatuna koos statiiniga on näidustatud lisaks dieedile HoPH-ga 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 Ezetimibe Accord-ravi ajal.

Ravimit manustatakse suu kaudu. Soovitatav annus on üks Ezetimibe Accord 10 mg tablett ööpäevas. Ezetimibe Accord'i võib manustada ükskõik millisel kellaajal koos toiduga või ilma.

Ezetimibe Accord'i 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 patsientidel, kellel on südame isheemiatõbi ja anamneesis äge koronaarsündroom  
Kardiovaskulaarsete nähtude järk-järguliseks vähendamiseks võib südame isheemiatõve ja anamneesis ägeda koronaarsündroomi juhtumitega patsientidel Ezetimibe Accord'i manustada koos statiiniga, millel on tõestatud kardiovaskulaarne kasu.

#### Manustamine koos sapphapete sekvestrantidega

Ezetimibe Accord'i peab manustama kas  $\geq 2$  tundi enne või  $\geq 4$  tundi pärast sapphapete sekvestrandi võtmist.

#### Eakad

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

#### Lapsed

Ravi peab alustama spetsialisti järelevalve all.

Lapsed ja noorukid vanuses  $\geq 6$  aastat: esetimiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Kui Ezetimibe Accord'i manustatakse koos statiiniga, tuleb tutvuda statiini annustamisjuhistega lastele.

Lapsed vanuses  $< 6$  aastat: esetimiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses  $< 6$  aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Maksakahjustus

Kerge maksapuudulikkuse korral (Child-Pugh' skaalal 5...6) ei ole vaja annust kohandada. Ezetimibe Accord'i ei soovitata kasutada mõõduka (Child-Pugh' skaalal 7...9) või raske (Child-Pugh' skaalal  $> 9$ ) maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Neerukahjustus

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Esetimiibi manustamisel koos statiiniga lugeda vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Esetimiibi kasutamine koos statiiniga on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Esetimiibi kasutamine koos statiiniga on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega või ebaselgel põhjusel püsivalt kõrgeenenud seerumi transaminaaside aktiivsusega patsientidel.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Esetimiibi manustamisel koos statiiniga lugeda vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Maksaensüümid

Kliinilistes uuringutes on esetimiibi ja statiini samaaegselt saanud patsientidel kirjeldatud transaminaaside aktiivsuse järjepidevat tõusu ( $\geq 3$  korda üle normväärtuse ülemise piiri). Esetimiibi manustamisel koos statiiniga tuleb määrata maksafunktsiooni näitajad ravi alustamisel ning ravi ajal vastavalt statiinravi puhul ettenähtule (vt lõik 4.8).

Uuringus IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) randomiseeriti 18 144 südame isheemiatõve ja anamneesis ägeda koronaarsündroomi juhtumiga patsienti, kellele manustati esetimiibi/simvastatiini 10/40 mg ööpäevas ( $n = 9067$ ) või 40 mg simvastatiini ööpäevas ( $n = 9077$ ). 6,0 aastase mediaanse jälgimisperioodi jooksul oli transaminaaside aktiivsuse järjepideva suurenemise esinemissagedus ( $\geq 3$  korda üle normvahemiku ülemise piiri) 2,5% esetimiibi/simvastatiini korral ja 2,3% simvastatiini korral. (Vt lõik 4.8).

Kontrolliga kliinilises uuringus, kus manustati rohkem kui 9000 kroonilise neeruhaigusega patsiendile ööpäevas 10 mg esetimiibi koos 20 mg simvastatiiniga ( $n=4650$ ) või platseebot ( $n=4620$ ), (keskmine järelkontrolli periood 4,9 aastat), oli transaminaaside aktiivsuse järjepideva suurenemise esinemissagedus ( $> 3$  korda üle normväärtuse ülemise piiri) esetimiib koos simvastatiiniga rühmas 0,7% ja platseeborühmas 0,6% (vt lõik 4.8).

### Skeletilihased

Esetimiibi turuletulekujärgselt on teatatud mõnedest müopaatia ja rabdomüolüüsi juhtudest. Enamik patsiente, kellel tekkis rabdomüolüüs, võtsid samaaegselt esetimiibiga statiini. Kuid rabdomüolüüsi on väga harva teatatud esetimiibi monoterapiaga ning väga harva, kui esetimiibi on lisatud ravile toimeainetega, milliseid seostatakse suurenenud ohuga rabdomüolüüsi tekkeks. Kui kahtlustatakse müopaatiaid, põhinedes lihaste haigustunnustele või seda kinnitab kreatiniini fosfokinaasi tase, mis on  $> 10$  korda üle normväärtuse ülemise piiri, tuleb otsekohe lõpetada esetimiibi, iga statiini ja kõikide teiste samaaegselt kasutatavate ravimite manustamine. Kõiki patsiente, kes alustavad ravi esetimiibiga, tuleb teavitada müopaatia tekke ohust ning paluda neil otsekohe teatada igast seletamatust lihasvalust, -tundlikkusest või -nõrkusest (vt lõik 4.8).

Uuringus IMPROVE-IT randomiseeriti 18 144 südame isheemiatõve ja anamneesis ägeda koronaarsündroomi juhtumiga patsienti, kellele manustati esetimiibi/simvastatiini 10/40 mg ööpäevas ( $n = 9067$ ) või simvastatiini 40 mg ööpäevas ( $n = 9077$ ). 6,0 aastase mediaanse jälgimisperioodi jooksul oli müopaatia esinemissagedus 0,2% esetimiibi/simvastatiini korral ja 0,1% simvastatiini korral. Müopaatia oli defineeritud kui seletamatu lihasnõrkus või -valu koos seerumi kreatiinkinaasi (CK) tõusuga  $\geq 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri või kahel järjestikusel jälgimisel CK  $\geq 5$  ja  $< 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri. Rabdomüolüüsi esinemissagedus oli 0,1% esetimiibi/simvastatiini korral ja 0,2% simvastatiini korral. Rabdomüolüüs oli defineeritud kui seletamatu lihasnõrkus või -valu koos seerumi CK tõusuga  $\geq 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri tõendatud neerukahjustusega, kahel järjestikusel korral CK  $\geq 5$  korda üle normvahemiku ülemise piiri ja  $< 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri koos tõendatud neerukahjustusega või CK  $\geq 10\ 000$  IU/L, ilma tõendatud neerukahjustuseta. (Vt lõik 4.8.).

Kliinilises uuringus, kus manustati rohkem kui 9000 kroonilise neeruhaigusega patsiendile ööpäevas 10 mg esetimiibi koos 20 mg simvastatiiniga ( $n=4650$ ) või platseebot ( $n=4620$ ), (keskmine järelkontrolli periood 4,9 aastat), oli müopaatia/rabdomüolüüsi esinemissagedus esetimiib koos simvastatiiniga rühmas 0,2% ja platseeborühmas 0,1% (vt lõik 4.8).

### Maksakahjustus

Kuna mõõduka või raske maksapuudulikkuse korral ei ole esetimiibi suurenenud ekspositsiooni toimed teada, siis esetimiibi 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 esetimiibi ravi 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 kontrolliga uuringus ei täheldatud üldjuhul mõju kasvule või sugulisele küpsemisele teismelistel poistel või tüdrukutel ega menstruaaltsükli pikkusele tüdrukutel. Samas ei ole uuritud > 33 nädala kestnud esetimiibi ravi 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 esetimiibi ravi 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 esetimiibi ja fenofibraati saaval patsiendil kahtlustatakse sapikivitõbe, on näidustatud sapipõie uuringud ja antud ravi tuleb katkestada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Tsüklosporiin

Esetimiibi lisamisel tsüklosporiinile tuleb olla ettevaatlik. Esetimiibi ja tsüklosporiini samaaegselt saavatel patsientidel tuleb jälgida tsüklosporiini kontsentratsioone (vt lõik 4.5).

#### Antikoagulandid

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

#### Abiaine

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada..

### **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-atsetüültransferaas.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei avaldanud esetimiib koosmanustamisel toimet dapsooni, dekstrometorfaani, digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool 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 esetimiibglükuronid) keskmist kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) ligikaudu 55%. Esetimiibi lisamisel kolestüramiinile võib selle koostoime tõttu madala tihedusega lipoproteiin kolesterooli langus olla oodatust väiksem (vt lõik 4.2).

### Fibraadid

Fenofibraati ja esetimiibi kasutavate patsientide puhul peavad arstid olema teadlikud sapikivitõve ja sapipõie haiguse võimalikust tekkeriskist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kui esetimiibi 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).

Esetimiibi 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). Esetimiibi 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 üle 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 neerupuudulikkus ning kes sai tsüklosporiini ja mitmeid teisi ravimeid, suurenes kogu esetimiibi ekspositsioon 12 korda võrreldes kontrollgrupiga, kus saadi ainult esetimiibi. 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. Esetimiibi lisamisel tsüklosporiinile tuleb olla ettevaatlik. Esetimiibi 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 esetimiib lisatakse ravile varfariini, mõne teise kumariini rühma antikoagulandi või fluindiooniga, tuleb vastavalt jälgida INR'i (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

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

### Rasedus

Esetimiibi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Esetimiibi 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

Esetimiibi ei tohi imetamise ajal kasutada. Uuringud rottidel on näidanud, et esetimiib eritub emaslooma piima. Ei ole 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Vaatamata sellele tuleb autot juhtides või masinatega töötades arvestada, et teatatud on peeringluse esinemisest.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina (kliinilised uuringud ja turuletulekujärgne kogemus)

Kliinilised uuringud kestusega kuni 112 nädalat, kus esetimiibi 10 mg ööpäevas manustati monoterapiana 2396 patsiendile, koos statiiniga 11308 patsiendile või koos fenofibraadiga 185 patsiendile, näitasid, et kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged ning mööduvad. Üldine kõrvaltoimete esinemissagedus oli esetimiibi ja platseebo kasutamisel sarnane. Samuti oli esetimiibi ja platseebo korral võrreldav kõrvaltoimete tõttu ravimi kasutamise katkestamise määr.

*Esetimiib monoterapiana või koosmanustamisel statiiniga:*

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati esetimiibiga ravitud patsientidel (N = 2396) suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul (N = 1159) või esetimiibiga ja statiini koosmanustamisel (N = 11308) suurema esinemissagedusega kui ainult statiini kasutamisel (N = 9361). Andmed turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kohta saadi teadetest, kus esetimiibi manustati üksi või koos statiiniga.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Esetimiibi monoterapia</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	<b>Esinemissagedus</b>
Uuringud	ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine; kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres; gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine; kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	kõha	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhuvalu; kõhulahtisus; kõhupuhitus	Sage
	düspepsia; gastroösofageaalne reflukshaigus; iiveldus	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	liigesevalu; lihasspasmid; kaelavalu	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	söögiisu vähenemine	Aeg-ajalt

Vaskulaarsed häired	kuumahood; hüpertensioon	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus	Sage
	rindkerevalu; valu	Aeg-ajalt
<b>Täiendavad kõrvaltoimed esetimiibi manustamisel koos statiiniga</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	<b>Esinemissagedus</b>
Uuringud	ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine	Sage
Närvisüsteemi häired	peavalu	Sage
	paresteesia	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	suukuivus; gastriit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus; lööve; urtikaaria	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihasvalu	Sage
	seljavalu; lihasnõrkus; valu jäsemetes	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia; perifeersed tursed	Aeg-ajalt
<b>Turuletulekujärgne kogemus (koos või ilma statiiniga)</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	<b>Esinemissagedus</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia	Teadmata
Närvisüsteemi häired	pearinglus; paresteesia	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	Teadmata
Seedetrakti häired	pankreatiit; kõhukinnisus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	multiformne erüteem	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihasvalu; müopaatia/rabdomüolüüs (vt lõik 4.4)	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus, sh lööve; urtikaaria; anafülaksia ja angioödeem	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	hepatiit; kolelitiias; koletsüstiit	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	depressioon	Teadmata

*Esetimiib kombinatsioonis fenofibraadiga:*

Seedetrakti häired: kõhuvalu (sage).

Mitmekeskuselises, 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 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist järjestikuste mõõtmiste puhul) 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

Uuringus perekondliku või mitteperekondliku heterosügootse hüperkolesteroleemiaga lastel (6 kuni 10 aasta vanused) (n = 138), täheldati ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemist ( $\geq 3$  korda üle normivahemiku ülempiiri järjestikuste mõõtmiste puhul) 1,1%-l (1 patsient) esetimiibi saanud patsientidest ja 0%-l platseeborühmas. Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist ( $\geq 10$  korda üle normivahemiku ülempiiri) ei täheldatud. Müopaatia juhtusid ei kirjeldatud.

Eraldi uuringus, kus osalesid heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga teismelised patsiendid (vanuses 10 kuni 17 aastat) (n = 248), täheldati ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemist ( $\geq 3$  korda üle normivahemiku ülempiiri järjestikuste mõõtmiste puhul) 3% (4 patsienti) esetimiibi/simvastatiini saanud patsientidest ja 2% (2 patsienti) simvastatiini monoterapia grupis; vastavad väärtused kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise kohta ( $\geq 10$  korda üle normivahemiku ülempiiri) olid 2% (2 patsienti) ja 0%. Müopaatia juhtusid ei kirjeldatud.

Need uuringud ei sobinud harvaesinevate kõrvaltoimete võrdlemiseks.

### Südame isheemiatõve ja anamneesis ägeda koronaarsündroomi juhtumiga patsiendid

Uuringus IMPROVE-IT (vt lõik 5.1), kus randomiseeriti 18 144 patsienti, kellele manustati kas esetimiibi/simvastatiini 10/40 mg (n = 9067, kellest 6%-l tiitriti esetimiibi/simvastatiini annused 10/80 mg-ni) või 40 mg simvastatiini (n = 9077, kellest 27%-l tiitriti simvastatiini annus 80 mg-ni), olid 6,0 aastase mediaanse jälgimisperioodi jooksul ohutusprofiilid sarnased. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise osakaal oli 10,6% esetimiibi/simvastatiiniga ravitud patsientide hulgas ja 10,1% simvastatiiniga ravitud patsientide hulgas. Müopaatia esinemissagedus oli 0,2% esetimiibi/simvastatiiniga ravitud patsientide hulgas ja 0,1% simvastatiiniga ravitud patsientide hulgas. Müopaatia oli defineeritud kui seletamatu lihasnõrkus või –valu koos seerumi CK tõusuga  $\geq 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri või kahel järjestikusel jälgimisel CK  $\geq 5$  ja  $< 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri. Rabdomüolüüsi esinemissagedus oli 0,1% esetimiibi/simvastatiini korral ja 0,2% simvastatiini korral. Rabdomüolüüs oli defineeritud kui seletamatu lihasnõrkus või –valu koos seerumi CK tõusuga  $\geq 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri tõendatud neerukahjustusega, kahel järjestikusel korral CK  $\geq 5$  korda üle normvahemiku ülemise piiri ja  $< 10$  korda üle normvahemiku ülemise piiri koos tõendatud neerukahjustusega või CK  $\geq 10 000$  IU/L ilma tõendatud neerukahjustusega. Transaminaaside taseme järjepideva tõusu esinemissagedus ( $\geq 3$  korda üle normvahemiku ülemise piiri) oli 2,5% esetimiibi/simvastatiini korral ja 2,3% simvastatiini korral (vt lõik 4.4.). Sapipõiega seotud kõrvaltoimetest teatati 3,1%-l esetimiibi/simvastatiini ja 3,5%-l simvastatiini saanutel. Koletsüstektoomiaga seotud hospitaliseerimise esinemissagedus oli 1,5% mõlemas ravirühmas. Vähki (määratletud kui mis tahes uus pahaloomuline kasvaja) diagnoositi uuringu ajal 9,4% ja 9,5% vastavalt.

### Kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Uuringus *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) (vt lõik 5.1), kus manustati üle 9000 patsiendile fikseeritud annusega kombinatsiooni esetimiibi 10 mg ja simvastatiini 20 mg ööpäevas (n = 4650) või platseebot (n = 4620), olid ohutusprofiilid võrreldavad 4,9 aastase mediaanse jälgimisperioodi jooksul. Selles uuringus peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete ja ravi katkestamiste üle mistahes kõrvaltoimete tõttu. Katkestamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli võrreldav (10,4% patsientidest, kes said esetimiibi koos simvastatiiniga, 9,8% patsientidest, kes said platseebot). Müopaatia/rabdomüolüüsi sagedus oli 0,2% esetimiibi koosmanustamisel simvastatiiniga ja 0,1% platseeboga ravitud patsientidel. Aminotransaminaaside järjepidev tõus ( $> 3$  korda üle normväärtuse ülemise piiri) esines 0,7% patsientidest, kes said esetimiibi koos simvastatiiniga, võrreldes 0,6% patsientidega, kes said platseebot (vt lõik 4.4). Selles uuringus ei olnud statistiliselt olulist tõusu eelnevalt täpsustatud kõrvaltoimete esinemissageduses, sh vähk (9,4% esetimiibi koos simvastatiiniga, 9,5% platseebo puhul), hepatiit, koletsüstektoomia või sapikivide või pankreatiidi tüsistus.

### Laboratoorsed analüüsid

Kontrolliga kliinilistes monoterapia uuringutes oli seerumi transaminaaside (ALAT ja/või ASAT) väärtused  $\geq 3$  korda üle normväärtuse ülemise piiri järjestikuste mõõtmiste puhul 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 normväärtus taastus (vt lõik 4.4).

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.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, taluti esetimiibi üldiselt hästi. Loomkatsetes ei täheldatud pärast esetimiibi ühekordset suukaudset annust 5000 mg/kg rottidel ja hiirtel ning 3000 mg/kg koertel mingisugust toksilisust.

On teatatud vähestest esetimiibi üleannustamise juhtudest; enamust 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

Esetimiib on uude klassi kuuluv lipiidide sisaldust langetav ravim, mis selektiivselt pärssib kolesterooli ja sarnaste taimsete steroolide imendumist soolest. Esetimiib 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 pärssib 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 madala tihedusega lipoproteiin kolesterooli (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) tasemest ning pöördvõrdeliselt suure tihedusega lipoproteiin kolesterooli (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) tasemest.

Esetimiibi manustamine koos statiiniga on efektiivne südame isheemiatõve ja anamneesis ägeda koronaarsündroomi juhtumitega patsientidel kardiovaskulaarsete juhtumite riski vähendamisel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kontrolliga kliinilistes uuringutes langetas kas monoteerapiana või koos statiiniga manustatud esetimiib hüperkolesteroleemiaga patsientidel märkimisväärselt üldkolesterooli (ÜK), LDL-C, apolipoproteiin B (Apo B) ja triglütseriidide (TG) sisaldust veres ning tõstis 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 kuni 4,1 mmol/l [100 kuni 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 kontrolliga kliinilises uuringus (ENHANCE) randomiseeriti 720 perekondliku heterosügootse 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 (*intima-media thickness*, IMT) võrreldes simvastatiini monoteerapiaga. 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 kontrolliga uuringus randomiseeriti 138 heterosügootse perekondliku või mitteperekondliku hüperkolesteroleemiaga (HePH) patsienti (59 poissi ja 79 tüdrukut) vanuses 6 kuni 10 aastat (keskmine vanus 8,3 aastat), kellel oli LDL-kolesterooli algväärtus vahemikus 3,74 kuni 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, kontrolliga 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 ja 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 mitte-HDL-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%) võrreldes 40 mg simvastatiini saanud patsientidega (25%). 53. nädalal (avatud jätku-uuringu lõppedes) püsis toime lipiidide parameetritele.

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.

Esetimiibi ravi pikaajalist efektiivsust ei ole uuritud alla 17-aastastel patsientidel, et vähendada haigestumust ja suremust täiskasvanueas.

#### Kardiovaskulaarsete juhtumite ennetamine

Uuring IMPROVE-IT (*The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimendatud aktiivraviga kontrollitud uuring, kus kaasati 18 144 ägeda koronaarsündroomi (äge müokardi infarkt või ebastabiilne stenokardia) tõttu hospitaliseeritud patsienti 10 päeva jooksul pärast hospitaliseerimist. Ägeda koronaarsündroomi avaldumise ajal oli patsientidel LDL-C  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/L), kui nad ei olnud saanud lipiidide sisaldust vähendavat ravi, või  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/l), kui nad olid saanud lipiidide sisaldust vähendavat ravi. Kõik patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas esetimiibi/simvastatiini 10/40 mg (n = 9067) või 40 mg simvastatiini (n = 9077) ja neid jälgiti mediaanselt 6,0 aastat.

Patsientide keskmine vanus oli 63,6 aastat; 76% olid meessoost, 84% olid europiidid ja 27% olid diabeetikud. Uuringusse kvalifitseeruva sündmuse ajal oli LDL-C keskmine väärtus 80 mg/dl (2,1 mmol/l) lipiidide sisaldust alandavat ravi saanutel (n = 6390) ja 101 mg/dl (2,6 mmol/l) lipiidide sisaldust alandavat ravi mittesaanutel (n = 11 594). Enne uuringusse kvalifitseeruva ägeda koronaarsündroomi tõttu hospitaliseerimist oli 34% patsientidest statiinraviga. Ühe aasta möödudes oli uuringuravi jätkavate patsientide keskmine LDL-C 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) esetimiibi/simvastatiini rühmas ja 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) simvastatiini monoterapiarühmas. Lipiidide sisaldused määrati tavaliselt patsientidel, kes jätkasid uuringuravi.

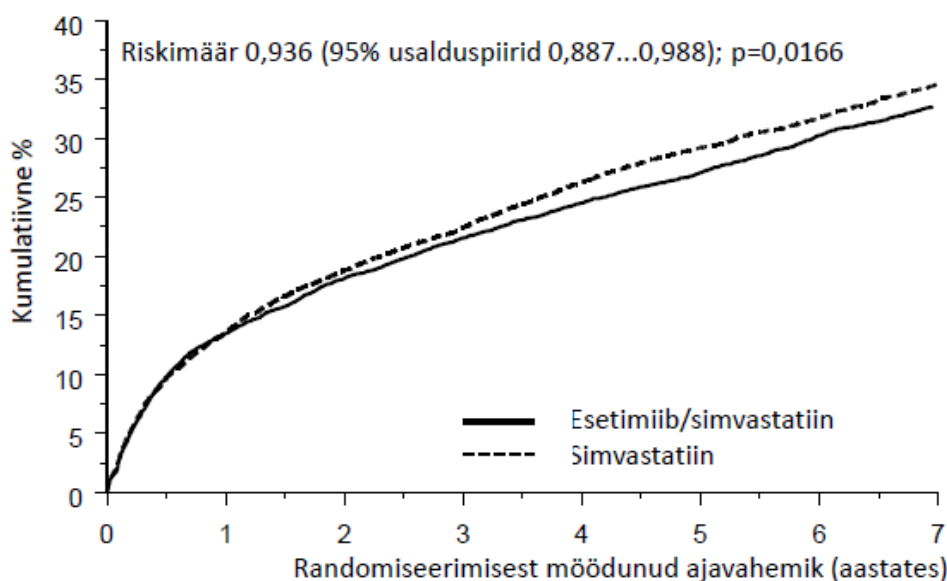
Esmane tulemusnäitaja oli komposiit-tulemusnäitaja, mille hulka kuulusid kardiovaskulaarne surm, raske koronaarjuhtum (defineeritud kui mitte-fataalne müokardi infarkt, dokumenteeritud haiglaravi vajanud ebastabiilne stenokardia või mis tahes koronaarrevaskularisatsiooni protseduur, mis esines vähemalt 30 päeva jooksul pärast randomiseeritud ravi määramist) ja mitte-fataalne insult. Uuring näitas, et ravi esetimiibiga lisatuna simvastatiinile andis järk-järgulise kasu vähendades esmast komposiit-tulemusnäitajat (kardiovaskulaarne surm, raske koronaarjuhtum ja mitte-fataalne insult) võrreldes ainult simvastatiini raviga (suhteline riski vähenemine 6,4%, p = 0,016). Esmane tulemusnäitaja esines 2572 patsiendil 9067-st (7 aasta Kaplan-Meieri [KM] määr 32,72%) esetimiibi/simvastatiini rühmas ja 2742 patsiendil 9077-st (7 aasta KM määr 34,67%) simvastatiini rühmas. (Vt joonis 1 ja tabel 1.) See järk-järguline kasu on eeldatavasti sarnane teiste

kardiovaskulaarseid juhtumeid tõhusalt vähendavate statiinide koosmanustamisel. Selles kõrgriskiga rühmas üldsuresus ei muutunud (vt tabel 1).

Üldist kasu täheldati kõigi insultide puhul, siiski esines väike statistiliselt mitteoluline hemorraagilise insuldi esinemissageduse suurenemine esetimiibi/simvastatiini rühmas võrreldes simvastatiini rühmaga (vt tabel 1). Hemorraagilise insuldi riski esetimiibi manustamisel koos tugevamatoimeliste statiinidega ei ole pikaajaliste tulemuste suhtes hinnatud.

Esetimiibi/simvastatiini ravitoime oli üldiselt sarnane mitmete alarühmade, sealhulgas sugu, vanus, rass, suhkurtõve eelnev esinemine, lipiidide sisalduse algtaase, eelnev statiinravi, eelnev insult ja hüpertensiooni, tulemustega.

Joonis 1: Esetimiibi/simvastatiin toime esmasele komposiit-tulemusnäitajale, mille hulka kuulusid kardiovaskulaarne surm, raske koronaarjuhtum või mittefataalne insult



Riskiga patsiendid									
Esetimiib/simvastatiin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906	
Simvastatiin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857	

Tabel 1  
IMPROVE-IT uuringus randomiseeritud patsientide rasked kardiovaskulaarsed juhtumid ravirühmade kaupa

Tulemusnäitaja	Esetimiib/simvastatiin 10/40 mg <sup>a</sup> (N=9067)		Simvastatiin 40 mg <sup>b</sup> (N=9077)		Riskisuhe (95% CI)	p- väärus
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Efektiivsuse esmane komposiit-tulemusnäitaja</b>						
(kardiovaskulaarne surm, raske koronaarjuhtum ja mitte-fataalne insult)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Efektiivsuse teised komposiit-tulemusnäitajad</b>						
Isheemiatõvest põhjustatud surm, mittefataalne müokardi infarkt, erakorraline	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016

koronaarrevaskularisatsioon pärast 30 päeva						
Raske koronaarjuhtum, mittefataalne insult, surm (kõik põhjused)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardi infarkt, ebastabiilne stenokardia, mis vajab hospitaliseerimist, mis tahes revaskularisatsioon, mittefataalne insult	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
<b>Esmase komposiit-tulemusnäitaja komponendid ja valitud efektiivsuse tulemusnäitajad (vastava sündmuse avaldumine mis tahes ajal)</b>						
Kardiovaskulaarne surm	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Raske koronaarjuhtum:						
Mittefataalne müokardi infarkt	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Ebastabiilne stenokardia, mis vajab hospitaliseerimist	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronaarrevaskularisatsioon pärast 30 päeva	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Mittefataalne insult	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Kõik müokardi infarkti juhud (fataalne ja mittefataalne)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Kõik insuldi juhud (fataalne ja mittefataalne)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Mittehemorraagiline insult <sup>d</sup>	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

<sup>a</sup> 6%-l tiitriti esetimiib/simvastatiini annused 10/80 mg-ni.

<sup>b</sup> 27%-l tiitriti simvastatiini annus 80 mg.-ni

<sup>c</sup> Kaplan-Meieri hinnang 7 aasta möödudes.

<sup>d</sup> Sh isheemiline insult või määramata insult.

#### Tõsiste vaskulaarsete juhtude preventsiioon krooniliste neeruhaiguste korral

Uuring SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) oli mitmerahvuseline, randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpime uuring, kus osales 9438 kroonilise neeruhaigusega patsienti, kellest

kolmandik said dialüüsi uuringu alguses. Kokku 4650 patsienti said fikseeritud annusega kombinatsioonravi 10 mg esetimiibi koos 20 mg simvastatiiniga ja 4620 patsiendile manustati platseebot ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientide keskmine vanus oli 62 aastat ja 63% olid mehed, 72% valge nahavärviga, 23% diabeetikud ning dialüüsi mittesaanute keskmine glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) oli 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Lipiidide algväärtus puudus. Keskmine LDL-C algväärtus oli 108 mg/dl. Ühe aasta möödumisel, sealhulgas uuringuravimit enam mittevõtvatel patsientidel, vähenes LDL-C võrreldes platseeboga 26% ainult 20 mg simvastatiini saanutel ja 38% 10 mg esetimiibi koosmanustamisel 20 mg simvastatiiniga.

SHARP protokollis esmane võrdlus oli "tõsiste vaskulaarsete juhtude" ravikavatsuslik analüüs ("*major vascular events*" MVE; defineeritud kui mitteletaalne südameinfarkt või südame surm, insult või mis tahes revaskularisatsiooniprotseduur) üksnes patsientidel, kes said esetimiibi koos simvastatiiniga (n = 4193) või platseebot (n = 4191). Sekundaarne analüüs hõlmas sama koostist, mida analüüsiti täieliku kohordina (uuringu alguses või 1. aastal), kus uuritavad said esetimiibi koos simvastatiiniga (n = 4650) või platseebot (n = 4620), samuti analüüsiti selle koostise osi.

Esmase tulemusnäitajate analüüs näitas, et esetimiib koos simvastatiiniga vähendas märkimisväärselt tõsiseid vaskulaarseid juhte (749 juhtu platseeborühmas vs 639 juhtu esetimiibi/simvastatiini rühmas), suhteline risk vähenes 16% (p = 0,001).

Kuid selle uuringu ülesehitus ei võimaldanud tõestada monokomponentse esetimiibi ravi efektiivsust tõsiste vaskulaarsete juhtudega krooniliste neeruhaigustega patsientidel.

Tõsiste vaskulaarsete juhtude individuaalsed komponendid kõikide randomiseeritud patsientide kohta on toodud tabelis 2. Esetimiib koos simvastatiiniga vähendas oluliselt insuldირისკი ja mis tahes revaskularisatsiooni protseduuri, kuid mitteoluliselt mitteletaalset müokardi infarkti ja südame surma.

Tabel 2

Tõsised vaskulaarsed juhud ravirühmade kaupa kõigil randomiseeritud patsientidel SHARP uuringus<sup>a</sup>

<u>Tulemus</u>	10 mg esetimiibi kombineeritud 20 mg simvastatiiniga (N=4650)	Platseebo (N=4620)	Riskisuhe (95% usaldusintervall)	P-väärtus
Tõsised vaskulaarsed juhud	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
Südame 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
Mittehemorraagiline 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
Tõsised ateroskleroosi juhud ( <i>Major Atherosclerotic Events</i> , MAE) <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74...0,94)	0,002

<sup>a</sup> Ravikavatsuslik analüüs kõigil SHARP uuringus osalevatel esetimiibi koos simvastatiiniga või platseebot kasutataval patsientidel kas ravi alguses või 1. aastal

<sup>b</sup> MAE; defineeritud kui sega: mitteletaalne müokardiinfarkt, koronaarsurm, mittehemorraagiline insult või mis tahes revaskularisatsiooni protseduur

LDL kolesterooli taseme absoluutne vähenemine esetimiibi koosmanustamisel simvastatiiniga oli madalam patsientidel, kellel oli madalam LDL-C algväärtus (<2,5 mmol/l) ja kes said uuringu alguses dialüüsi, võrreldes teiste patsientidega, mistõttu vastava riski vähenemine nendes kahes rühmas oli tagasihoidlik.

### 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-C 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, platseebokontrolliga 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 kuni 4,0 m/s. Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kes ei vajanud alteroskleroosilise 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 juhtumeid, milleks olid kardiovaskulaarne surm, aordiklapi asendamise operatsioon, südame paispuudulikkus aordistenoosi süvenemise tulemusena, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaararteri šunteerimine, perkutaanne koronaarangioplastika, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu ja mittehemorraagiline insult. Põhilised teised tulemusnäitajad olid esmase tulemusnäitaja kategooriate alamgruppide kombineeritud näitajad.

Platseeboga võrreldes 10 mg esetimiib/40 mg simvastatiini ei vähendanud märkimisväärselt oluliste kardiovaskulaarsete juhtumite riski. Esmane tulemusnäitaja esines 333 patsiendil (35,3%) esetimiibi/simvastatiini grupis ja 355 patsiendil (38,2%) platseebogrupis (riskisuhe esetimiibi/simvastatiini grupis 0,96; 95% usaldusvahemik (CI) 0,83 kuni 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 kuni 1,18;  $p = 0,97$ ). Esetimiibi/simvastatiini grupis ( $n = 148$ ) esinesid isheemilised kardiovaskulaarsed juhtumid väiksemal arvul patsientidest kui platseebogrupis ( $n = 187$ ) (riskisuhe 0,78; 95% CI 0,63 kuni 0,97;  $p = 0,02$ ), põhiliselt väiksema arvu patsientide tõttu, kellele tehti koronaararteri šunteerimine.

Vähk tekkis sagedamini esetimiibi/simvastatiini rühmas (105 vs 70,  $p = 0,01$ ). Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindel, sest suurema patsientide hõlmatusel SHARP uuring ei näidanud vähi suuremat esinemissagedust (438 esetimiibi/simvastatiini vs 439 platseeborühmas). Lisaks ei erinenud IMPROVE-IT uuringus oluliselt uute pahaloomuliste kasvajatega patsientide koguarv (853 esetimiibi/simvastatiini rühmas vs 863 simvastatiini rühmas) ning seetõttu ei saanud SEAS uuringu tulemusi kinnitada SHARP ega IMPROVE-IT uuringu tulemustega.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub esetimiib kiiresti ja konjugeeritakse ulatuslikult farmakoloogiliselt aktiivseks fenoolglükuroniidiks (esetimiibglükuroniid). Keskmise 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.

Samaaegne toidu manustamine (rasvane või rasvavaene toit) ei mõjuta esetimiibi suukaudset biosaadavust, kui esetimiibi manustati 10 mg tabletina. Esetimiibi võib manustada koos toiduga või ilma.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Esetimiib metaboliseerub primaarselt peensooles ja maksas glükuroniidi 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 kuni 20% ja 80 kuni 90% kogu ravimist plasmast. Nii esetimiibi kui ka esetimiibglükuroniidi eliminatsioon plasmast on aeglane olulise enterohepaatilise retsirkulatsiooni teel. Esetimiibi ja esetimiibglükuroniidi poolväärtusaeg on ligikaudu 22 tundi.

### Eritumine

Pärast <sup>14</sup>C-esetimiibi (20 mg) suukaudset manustamist inimestele leiti, et kogu esetimiib moodustas ligikaudu 93% kogu radioaktiivsusest plasmast. 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.

### Eripopulatsioonid

#### *Lapsed*

Esetimiibi farmakokineetika on sarnane lastel vanuses  $\geq 6$  aastat ja täiskasvanutel. Farmakokineetilised andmed lastel vanuses  $< 6$  aastat puuduvad. Kliiniline kogemus laste ja noorukitega piirdub HoPH, HePH haigetega.

#### *Eakad*

Esetimiibi üldkontsentratsioon plasmast on eakatel ( $\geq 65$ -aastased) ligikaudu 2 korda suurem kui noorematel täiskasvanutel (18 kuni 45-aastased). Esetimiibiga ravitud eakate 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 esetimiibi kasutamine nendel patsientidel soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Neerukahjustus*

Võrreldes tervetega (n=9) suurenes raske neeruhaigusega patsientidel (n=8; keskmine kreatiini kliirens  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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. Koertel, keda raviti nelja nädala jooksul esetimiibiga ( $\geq 0,03$  mg/kg ööpäevas) suurenes kolesterooli sisaldus sapis faktorilt 2,5 kuni 3,5-ni. Samas ei täheldatud üheaastases uuringus koertel, 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 kuni 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. Korduvas 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**

Laktoosmonohüdraat,  
naatriumkroskarmelloos (E468),  
povidoon K-30 (E1201),  
naatriumlauryülsulfaat,  
magneesiumstearaat (E470b),  
polüsorbaat 80 (E433).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blistrid: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pudelid: Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister: alumiinium-alumiinium või alumiinium-PVC/Aclar blisterpakendi suurused on 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 või 300 tabletti karbis.

HDPE pudel: valge läbipaistmatu HDPE-pudel koos valge lapsekindla polüpropüleenist korgiga, pakendi suurused on 30 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

908016

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.05.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2021

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2021