

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЭЗЕТРОЛ®**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-№(005917)-(РГ-RU)**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Эзетрол®**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ
НАИМЕНОВАНИЕ:** эзетимиб**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки**СОСТАВ***Действующее вещество:* эзетимиб.

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 55,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20,0 мг, повидон К29-32 4,0 мг, кроскармеллоза натрия 8,0 мг, натрия лаурилсульфат 2,0 мг, магния стеарат 1,0 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

ОПИСАНИЕ

Таблетки капсуловидной формы, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «414» на одной стороне и гладкие на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемические средства; другие гиполипидемические средства**КОД АТХ:** C10AX09**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических средств, которые селективно ингибируют абсорбцию холестерина (ХС) и некоторых растительных стеролов в кишечнике.

Фармакодинамика

Препарат Эзетрол® эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике холестерина и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются

запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

В 2-недельном клиническом исследовании, в которое были включены 18 пациентов с гиперхолестеринемией, препарат Эзетрол® снижал абсорбцию ХС в кишечнике на 54% по сравнению с плацебо. Ингибируя абсорбцию ХС в кишечнике, эзетимиб снижает поступление ХС в печень. Статины снижают синтез ХС в печени. При одновременном применении препараты этих двух групп обеспечивают дополнительное снижение концентрации ХС. Препарат Эзетрол®, принимаемый одновременно со статинами, снижает концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ), а также повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или статины, принимаемые в монотерапии. Одновременное применение препарата Эзетрол® с фенофибратом снижает концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией.

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации ОХС, ХС ЛПНП и апо-В (главного белкового компонента ЛПНП) способствуют развитию атеросклероза. Кроме того, сниженная концентрация ХС ЛПВП также ассоциируется с развитием атеросклероза. Результаты эпидемиологических исследований показали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность находятся в прямой зависимости от концентраций ОХС и ХС ЛПНП и в обратной зависимости от концентрации ХС ЛПВП. Как и ЛПНП, липопротеины, богатые ХС и ТГ, включая липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты также могут способствовать развитию атеросклероза.

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания ХС была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание [¹⁴C]-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный

глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1–2 часа, эзетимиба — через 4–12 часов. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически нерастворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.

Прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влиял на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь препарата Эзетрол® в виде таблеток по 10 мг. Препарат Эзетрол® можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7% и 88–92% соответственно.

Биотрансформация

Метаболизм эзетимиба происходит главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10–20% и 80–90% соответственно от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа.

Элиминация

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченого ^{14}C , в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего уровня радиоактивных продуктов. В течение 10 дней примерно 78% принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11% — через почки. Через 48 часов радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Дети

Фармакокинетические показатели эзетимиба были одинаковы у детей старше 6 лет и взрослых. Фармакокинетические данные для детей младше 6 лет отсутствуют.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых и более молодых пациентов, принимавших препарат Эзетрол®. Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется.

Печеночная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью), чем у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании применения эзетимиба в дозе 10 мг в сутки с участием пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) печеночной недостаточности (см. раздел «С осторожностью»).

Почечная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек ($n = 8$; клиренс креатинина (КК) не более 30 мл/мин/1,73 м²), значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 9$). Данный результат не является клинически значимым. Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется.

У пациента после трансплантации почки, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось в 12 раз.

Пол

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (менее 20%), чем у мужчин. Степень снижения ХС ЛПНП и профиль безопасности одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб, поэтому для пациентов мужского или женского пола подбор дозы препарата не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Первичная гиперхолестеринемия

Препарат Эзетрол® в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) или в монотерапии в дополнение к диете показан для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также для повышения концентрации ХС ЛПВП у взрослых и подростков (10–17 лет) с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией.

Препарат Эзетрол® в комбинации с фенофибратом в дополнение к диете показан для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, апо-В и ХС не-ЛПВП у пациентов

со смешанной гиперхолестеринемией (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Препарат Эзетрол[®], принимаемый в комбинации со статинами, показан для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или при потребности проведения реваскуляризации) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек

Препарат Эзетрол[®], принимаемый в комбинации с симвастатином, показан для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда или сердечная смерть, инсульт или любая процедура реваскуляризации) у пациентов с хронической болезнью почек.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Препарат Эзетрол[®] в комбинации со статином показан для снижения повышенной концентрации ОХС и ХС ЛПНП у взрослых и подростков (10–17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Пациенты могут также получать вспомогательное лечение (например, ЛПНП-аферез).

Гомозиготная сидостеролемия (фитостеролемия)

Препарат Эзетрол[®] показан для снижения повышенной концентрации сидостерола и кампестерола у пациентов с гомозиготной семейной сидостеролемией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.
- При назначении препарата Эзетрол[®] одновременно со статином или фенофибратом необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов.
- Препарат Эзетрол[®] не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале Чайлд–Пью, см. разделы «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»).
- Детский возраст до 6 лет.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Эзетрол[®] с фибратами, циклоспорином и непрямymi антикоагулянтами (включая варфарин и флуиндион). Пациенты, одновременно принимающие препарат Эзетрол[®] и фенофибрат,

должны знать о возможном риске развития заболеваний желчного пузыря.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития. При введении беременным крысам эзетимиба в комбинации с ловастатином, симвастатином, правастатином или аторвастатином тератогенных эффектов не наблюдалось. При введении беременным крольчихам с небольшой частотой наблюдались дефекты развития скелета у плода.

Клинических данных по применению препарата Эзетрол® при беременности нет, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам. В случае наступления беременности прием препарата Эзетрол® должен быть прекращен.

При одновременном применении препарата Эзетрол® и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Лактация

В исследованиях на крысах было выявлено, что эзетимиб выделяется с молоком. Данных о выделении эзетимиба с грудным молоком у женщин нет. В связи с этим препарат Эзетрол® не рекомендуется применять в период грудного вскармливания, в случае если потенциальная польза не превышает потенциальный риск для ребенка. Если применение препарата необходимо, пациентка должна прекратить кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Эзетрол составляет 10 мг в сутки. Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Эзетрол®.

Применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией

Препарат принимают внутрь в любое время суток независимо от приема пищи.

Доза препарата Эзетрол® при монотерапии или в комбинации со статином или фенофибратом составляет 10 мг 1 раз в сутки. Доза фенофибрата не должна превышать 160 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с препаратом Эзетрол®.

Применения у пациентов с ишемической болезнью сердца

Комбинированная терапия со статинами

Для дополнительного снижения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС Эзетрол® 10 мг может применяться со статином с доказанным эффектом по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

При комбинированной терапии с секвестрантами желчных кислот

Препарат Эзетрол® следует принимать в дозе 10 мг 1 раз в сутки по меньшей мере за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Монотерапия

Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Комбинированная терапия с симвастатином

Для пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 60 мл/мин/1,73 м²) подбор дозы препарата Эзетрол® или симвастатина не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² препарат Эзетрол® назначается в дозе 10 мг и симвастатин в дозе 20 мг 1 раз в сутки вечером. У данных пациентов применение симвастатина в более высокой дозе должно тщательно контролироваться (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети

Для детей и подростков от 6 лет коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Применение препарата Эзетрол® у детей в возрасте до 6 лет не рекомендовано.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью) подбор дозы препарата не требуется. Применение препарата Эзетрол® не рекомендуется пациентам с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) нарушением функции печени (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Особые указания»).

Способ применения

Принимается перорально, в любое время суток, не зависимо от приема пищи.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях длительностью до 112 недель, в которых пациенты принимали препарат Эзетрол® в дозе 10 мг в сутки в монотерапии (n = 2396), одновременно со статином (n = 11 308) или одновременно с фенофибратом (n = 185), препарат Эзетрол® показал хорошую переносимость. Нежелательные реакции обычно были легкими и

преходящими; общая частота нежелательных эффектов и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными эффектами при приеме препарата Эзетрол® были сопоставимы с данными показателями при приеме плацебо.

Следующие частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) или нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) нежелательные реакции наблюдались при приеме препарата Эзетрол® в монотерапии ($n = 2396$) с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме плацебо ($n = 1159$), или при одновременном приеме препарата Эзетрол® со статином ($n = 11\,308$) с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме статина в монотерапии ($n = 9361$).

Резюме нежелательных реакций

При приеме препарата Эзетрол® в монотерапии

Нарушения со стороны метаболизма и питания

Нечастые: снижение аппетита.

Нарушения со стороны сосудов

Нечастые: «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Частые: боль в животе, диарея, метеоризм.

Нечастые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечастые: артралгия, мышечные спазмы, боль в шее.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частые: утомляемость.

Нечастые: боль в груди, боль.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечастые: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) сыворотки крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, нарушение показателей функции печени.

При приеме препарата Эзетрол® одновременно со статином

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль.

Нечастые: парестезии.

Желудочно-кишечные нарушения

Нечастые: сухость слизистой оболочки рта, гастрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частые: миалгия.

Нечастые: боль в спине, мышечная слабость, боль в конечности.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечастые: астения, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ.

При приеме препарата Эзетрол® одновременно с фенофибратом

Желудочно-кишечные нарушения

Частые: боль в животе.

В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании длительностью до 1 года с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота последовательных клинически значимых повышений (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН)) активности «печеночных» трансаминаз сыворотки крови составила 4,5% в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 2,7% в группе пациентов, принимавших препарат Эзетрол® одновременно с фенофибратом. Частота холецистэктомии составила 0,6% в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7% в группе пациентов, принимавших препарат Эзетрол® одновременно с фенофибратом (см. раздел «Особые указания»). Не наблюдалось повышения активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) ни в одной из групп лечения в данном исследовании.

Пациенты с ишемической болезнью сердца

В клиническом исследовании IMPROVE-IT (исследовании снижения риска развития сердечно-сосудистых событий) 18144 пациентов с ИБС принимали симвастатин+эзетимиб в дозе 40 мг+10 мг (n = 9067; из которых 6% пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг+10 мг) или симвастатин в дозе 40 мг (n = 9077; из которых 27% пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг). Профиль безопасности препаратов в двух группах был сходным за весь период наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных явлений составила 10,6% в группе пациентов, принимавших симвастатин+эзетимиб, и 10,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин. Частота развития миопатии составила 0,2% в группе пациентов, принимавших симвастатин+эзетимиб, и 0,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1% в группе пациентов,

принимавших симvastатин+эзетимиб, и 0,2% в группе пациентов, принимавших симvastатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек. Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5% в группе пациентов, принимавших симvastатин+эзетимиб, и 2,3% в группе пациентов, принимавших симvastатин (см. раздел «Особые указания»). Нежелательные явления со стороны желчного пузыря наблюдались у 3,1% пациентов, принимавших симvastатин+эзетимиб и 3,5% пациентов, принимавших симvastатин. Частота госпитализации с холецистэктомией была 1,5% в обеих группах. Рак (определялся как любое новое злокачественное новообразование) диагностировался в течение исследования у 9,4% пациентов, принимавших симvastатин+эзетимиб, и 9,5% пациентов, принимавших симvastатин.

Пациенты с хронической болезнью почек

В клиническом исследовании SHARP (исследование кардио- и нефропротективного действия) с участием 4650 пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами лекарственного препарата Эзетрол® (10 мг) и симvastатина (20 мг) 1 раз в сутки, и 4620 пациентов, принимавших плацебо, профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 4,9 года). В данном клиническом исследовании регистрировались только серьезные нежелательные явления и прекращение приема препарата по причине развития нежелательных явлений. Частота прекращения приема препарата была сопоставима в обеих группах (10,4% в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами лекарственного препарата Эзетрол® и симvastатина, и 9,8% в группе пациентов, принимавших плацебо). Частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2% в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симvastатина, и 0,1% в группе пациентов, принимавших плацебо. Последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) наблюдалось у 0,7% пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симvastатина, и у 0,6% пациентов, принимавших плацебо. В данном клиническом исследовании не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты таких нежелательных явлений, как злокачественные новообразования (9,4% в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными

дозами препарата Эзетрол® и симвастатина, и 9,5% в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

Дети и подростки от 6 до 17 лет

В контролируемом клиническом исследовании длительностью 12 недель с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной гиперхолестеринемией (n = 138) профиль безопасности и переносимости препарата Эзетрол® был сопоставим с профилем у взрослых пациентов, получавших препарат Эзетрол®.

В контролируемом клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n = 248), принимавших комбинированную терапию лекарственным препаратом Эзетрол® и симвастатином, профиль безопасности и переносимости был сопоставим с профилем безопасности у взрослых пациентов, получавших комбинированное лечение лекарственным препаратом Эзетрол® и симвастатином.

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях частота последовательных клинически значимых повышений активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (активность АЛТ и/или АСТ в 3 или более раз превышающая ВГН) была сопоставима при применении препарата Эзетрол® в монотерапии (0,5%) и при приеме плацебо (0,3%). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови составила 1,3% у пациентов, принимавших препарат Эзетрол® одновременно со статином, и 0,4% у пациентов, принимавших статины в монотерапии. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не сопровождалось развитием холестаза и возвращалось на исходный уровень как при продолжении лечения, так и после отмены препарата.

Частота возникновения клинически значимого повышения активности КФК (в 10 и более раз выше ВГН) у пациентов, принимавших препарат Эзетрол® в монотерапии, была схожей с данным показателем у пациентов, принимавших плацебо или статины в монотерапии.

Пострегистрационные наблюдения

При применении препарата Эзетрол® в пострегистрационном периоде сообщалось о следующих нежелательных реакциях без указания причинно-следственной связи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, кожную сыпь и крапивницу.

Психические нарушения: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезии.

Желудочно-кишечные нарушения: панкреатит, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, холелитиаз, холецистит, медикаментозное поражение печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: тяжёлые кожные побочные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) и многоформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия, миопатия/рабдомиолиз (см. раздел «Особые указания»).

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных явлений, а в случае их возникновения нежелательные явления не были серьезными.

В клинических исследованиях, в которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней или 27 пациентам с гомозиготной сидостеролемией в дозе 40 мг в сутки в течение 26 недель, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Между эзетимибом и средствами, метаболизирующимися под действием изоферментов 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 цитохрома P450 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

При одновременном применении эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама. Одновременное применение циметидина и эзетимиба не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба.

Антациды: одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости всасывания не рассматривается как клинически значимое.

Колестирамин: одновременный прием колестирамина уменьшает среднее значение AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55%. Эффект дополнительного снижения концентрации ХС ЛПНП за счет одновременного применения эзетимиба и колестирамина может быть уменьшен данным взаимодействием.

Циклоспорин: у пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием препарата Эзетрол® в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13,2 мл/мин/1,73 м²), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7 день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до увеличения на 51%) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии (см. раздел «С осторожностью»).

Фибраты: безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях (см. раздел «Побочное действие»). Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение ХС с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчи. Хотя значение этих данных для человека пока неизвестно, одновременное применение препарата Эзетрол® с фибратами (за исключением фенофибрата) до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется. Одновременный прием препарата Эзетрол® и фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно, однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Статины: при одновременном приеме эзетимиба с аторвастатином, ловастатином, правастатином, симвастатином, флувастатином и розувастатином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Непрямые антикоагулянты: одновременное применение эзетимиба в дозе 10 мг 1 раз в сутки и варфарина не оказывало значимого влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев. В пострегистрационном периоде были получены сообщения об увеличении Международного Нормализованного Отношения (МНО) у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом. Данные пациенты также принимали другие лекарственные средства (см. раздел «Особые указания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Эзетрол®.

Если препарат Эзетрол® назначается в комбинации со статином или фенофибратом, следует внимательно ознакомиться с инструкцией по применению назначаемого дополнительно препарата.

Ферменты печени

В контролируемых клинических исследованиях с одновременным применением препарата Эзетрол® и статина у пациентов наблюдались последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН). Если препарат Эзетрол® назначается в комбинации со статином, контроль функции печени следует проводить в начале лечения и далее в соответствии с рекомендациями для данного статина (см. раздел «Побочное действие»).

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 18144 пациентов с ИБС были рандомизированы и принимали симвастатин+эзетимиб в дозе 40 мг+10 мг ежедневно (n = 9067) или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (n = 9077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5% в группе пациентов, принимавших симвастатин+эзетимиб, и 2,3% в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. раздел «Побочное действие»).

В контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН) составила 0,7% в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и 0,6% в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

Скелетная мускулатура

В клинических исследованиях частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением препарата Эзетрол[®], не превышала таковую в сравнении с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапии статином), однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других липидснижающих средств. В клинических исследованиях частота повышения активности КФК (более чем в 10 раз превышающая ВГН) составила 0,2% в группе эзетимиба в сравнении с 0,1% в группе плацебо и 0,1% в группе одновременного применения эзетимиба и статина в сравнении с 0,4% в группе монотерапии статином.

В пострегистрационном периоде применения препарата Эзетрол[®] были получены сообщения о случаях развития миопатии и рабдомиолиза независимо от причины их развития. Большинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины до начала приема препарата Эзетрол[®]. Тем не менее, очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении препарата Эзетрол[®] в монотерапии и при одновременном применении препарата Эзетрол[®] и лекарственных препаратов, применение которых, как известно, ассоциировано с повышенным риском развития рабдомиолиза.

Все пациенты, которым назначается препарат Эзетрол[®], должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и должны сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. Если миопатия диагностирована или подозревается, применение препарата Эзетрол[®] и любого статина, принимаемого одновременно с препаратом Эзетрол[®], должно быть немедленно прекращено. Наличие данных симптомов и повышение активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) указывает на развитие миопатии.

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 18144 пациентов с ИБС были рандомизированы и принимали симвастатин+эзетимиб в дозе 40 мг+10 мг ежедневно (n = 9067) или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (n = 9077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота развития миопатии составила 0,2% в группе пациентов, принимавших симвастатин+эзетимиб, и 0,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин+эзетимиб, и 0,2% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными

повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек (см. раздел «Побочное действие»).

В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2% в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами лекарственного препарата Эzetрол® (10 мг) и симвастатина (20 мг) ежедневно, и 0,1% в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

Дети от 6 до 17 лет

Безопасность и эффективность препарата Эzetрол® у детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной гиперхолестеринемией были изучены в контролируемом клиническом исследовании длительностью 12 недель. Профиль побочных явлений у детей, получавших препарат Эzetрол®, был сопоставим с профилем побочных явлений у взрослых пациентов, получавших препарат Эzetрол®. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревание мальчиков или девочек. Однако воздействия эzetимиба на рост и половое созревание не были изучены при лечении длительностью более 12 недель (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Безопасность и эффективность препарата Эzetрол®, принимаемого одновременно с симвастатином, у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были изучены в контролируемом клиническом исследовании у мальчиков-подростков и девочек, которые были как минимум один год после менархе. Профиль побочных явлений у подростков, получавших препарат Эzetрол® и до 40 мг/сут симвастатина, был сопоставим с профилем побочных явлений у взрослых пациентов, получавших препарат Эzetрол® и симвастатин. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревание у мальчиков или девочек подростков или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девочек (см. раздел «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

Печеночная недостаточность

Поскольку последствия увеличенного значения AUC суммарного эzetимиба неизвестны, препарат Эzetрол® не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Противопоказания»).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эzetимиба одновременно с фибратами (за исключением фенофибрата) не установлена. Одновременное применение лекарственного

препарата Эзетрол® с фибратами (за исключением фенофибрата) не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Фенофибрат

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с препаратом Эзетрол®, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, необходимо провести исследования желчного пузыря и назначить альтернативную липидснижающую терапию (см. раздел «Побочное действие» и инструкцию по применению фенофибрата).

Циклоспорин

При назначении эзетимиба пациентам, принимающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. Необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови при одновременном применении препарата Эзетрол® и циклоспорина (см. разделы «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении препарата Эзетрол® с непрямыми антикоагулянтами, включая варфарин или флуиндион, необходимо контролировать значения показателя МНО (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако некоторые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Эзетрол®, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки по 10 мг.

По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ/Аклар® и фольги алюминиевой. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 30°C.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «Органон», Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено

МСД Интернэшнл ГмбХ (Пуэрто-Рико Бранч) ЛЛС, Пуэрто-Рико

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Puerto Rico

Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico

или

МСД Интернэшнл ГмбХ (Сингапур Бранч), Сингапур

MSD International GmbH (Singapore Branch), Singapore

70 Tuas West Drive, Singapore 638414, Singapore

Выпускающий контроль качества

Органон Хайст бв, Бельгия

Organon Heist bv, Belgium

Industriepark 30, 2220, Heist-op-den-Berg, Belgium

или

Органон Фарма (ЮКей) Лимитед, Соединенное Королевство

Organon Pharma (UK) Limited, United Kingdom

Shotton Lane, Cramlington, NE23 3JU, United Kingdom

или

ЗАО «Берлин-Фарма», Россия

248926, Калужская обл., г. Калуга, 2-й Автомобильный проезд, д. 5

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Органон»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13

г. Москва, Россия, 119021

тел.: +7 (495) 411-58-85

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2025 № 10708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)