ЛП-№(012523)-(РГ-RU) от 20.11.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро вывить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Липлесс Плюс, 180 мг+10 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бемпедоевая кислота + эзетимиб.

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 180 мг бемпедоевой кислоты и 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия

Препарат Липлесс Плюс показан к применению у взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной) или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете:

- в комбинации с ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы (статинами) или статинами, применяемыми совместно с другими гиполипидемическими препаратами у пациентов, не способных достичь целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) с помощью максимально переносимой дозы статина (см. разделы 4.2., 4.3. и 4.4.);
- которые либо не переносят статины, либо имеют противопоказания к их назначению, и не могут достичь целевого уровня ХС-ЛПНП только с помощью эзетимиба;
- уже получающих препараты, содержащие бемпедоевую кислоту и эзетимиб (в качестве отдельных таблеток) в комбинации со статинами или без них.

Сердечно-сосудистые заболевания

Препарат Липлесс Плюс показан к применению у взрослых пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза или высокой вероятностью их развития для уменьшения сердечно-сосудистого риска за счёт снижения уровня ХС-ЛПНП (в качестве дополнения к коррекции других факторов риска):

- принимающих максимально переносимую дозу статинов и не достигающих целевого уровня ХС-ЛПНП с помощью дополнительного приёма эзетимиба;
- с непереносимостью статинов, либо которым статины противопоказаны, и которые не достигают целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне текущей терапии;
- уже получающих лечение комбинацией бемпедоевой кислоты и эзетимиба в виде отдельных таблеток.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Липлесс Плюс — 1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 180 мг+10 мг, 1 раз в день.

Одновременное применение с секвестрантами желчных кислот

Приём препарата Липлесс Плюс следует осуществлять по крайней мере либо за 2 часа до, либо через 4 часа после введения секвестранта желчных кислот.

Сопутствующая терапия симвастатином

При одновременном применении препарата Липлесс Плюс с симвастатином следует назначать симвастатин в дозе не более 20 мг/сутки, пациентам с тяжёлой гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (которые не достигли своих целей лечения при более низких дозах и когда ожидается, что польза перевесит потенциальные риски) — не более 40 мг/сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с лёгкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Имеются ограниченные данные по эффективности и безопасности препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (ТПН) — расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2). Применение бемпедоевой кислоты у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на диализе, не изучалось (см. раздел 5.2.). При назначении препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» этим пациентам может потребоваться дополнительный мониторинг на предмет выявления побочных реакций (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с лёгкой печёночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. В связи с неизвестными влиянием повышенного содержания эзетимиба у пациентов с печёночной недостаточностью средней и тяжёлой степени (группы В и С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» таким пациентам не рекомендуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приёма пищи. Таблетку препарата Липлесс Плюс следует проглатывать целиком, не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к бемпедоевой кислоте, эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с симвастатином в дозе >40 мг/сутки;
- пациентам с активными заболеваниями печени или необъяснимым стойким повышением уровня сывороточных трансаминаз при одновременном назначении препарата Липлесс Плюс и статинов;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При назначении препарата Липлесс Плюс одновременно со статином необходимо следовать инструкции по медицинскому применению дополнительно назначенного препарата.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Потенциальный риск развития миопатии при одновременном применении статинов

Бемпедоевая кислота повышает концентрацию статинов в плазме крови (см. раздел 4.5.), иногда вызывающих миопатию. В редких случаях миопатия, возникающая на фоне приёма статинов, может принимать форму рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, вторичной по отношению к миоглобинурии, или без неё, и может привести к летальному исходу. В постмаркетинговом опыте применения эзетимиба сообщалось об очень редких случаях миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых развился рабдомиолиз, принимали статины одновременно с эзетимибом.

Пациенты, получающие препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» в качестве дополнительной терапии к статинам, должны находиться под наблюдением на предмет выявления побочных реакций, связанных с применением высоких доз статинов. Все пациенты, получающие препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» в дополнение к статинам, должны быть проинформированы о потенциально повышенном риске развития миопатии и должны незамедлительно сообщать о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. Если такие симптомы возникают во время лечения препаратом «бемпедоевая кислота+эзетимиб» и статинами, следует рассмотреть возможность снижения максимальной дозы статина или прекращения приёма препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» и начала проведения альтернативной гиполипидемической терапии при тщательном мониторинге уровня липидов и нежелательных реакций. Если миопатия подтверждается повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) >10 × верхняя граница нормы (ВГН), следует немедленно прекратить приём препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» и любых других лекарственных средств.

На фоне терапии симвастатином в дозе 40 мг и бемпедоевой кислотой редко сообщались случаи возникновения миозита с уровнем КФК >10 × ВГН. Дозы симвастатина выше 40 мг не следует применять вместе с препаратом «бемпедоевая кислота+эзетимиб» (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови

Бемпедоевая кислота может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови из-за ингибирования транспортёра органических анионов (OAT) почечных канальцев, а также вызывать/усугублять гиперурикемию и ускорять развитие подагры у пациентов с подагрой в анамнезе или предрасположенных к подагре (см. раздел 4.8.). Лечение препаратом «бемпедоевая кислота+эзетимиб» следует прекратить при появлении гиперурикемии, сопровождающейся симптомами подагры.

Повышение активности ферментов печени

В ходе клинических испытаний сообщалось о повышении активности печёночных ферментов при применении бемпедоевой кислоты — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) — более чем в 3 раза. Эти повышения были бессимптомными, не сопровождались повышением уровня билирубина ≥2 × ВГН или холестазом и возвращались к исходному уровню при продолжении лечения или после прекращения терапии. В контролируемых исследованиях совместного применения у пациентов, получавших эзетимиб со статинами, наблюдалось последовательное повышение активности трансаминаз (≥3 × ВГН). В начале терапии следует провести функциональные пробы печени. Лечение препаратом «бемпедоевая кислота+эзетимиб» следует прекратить, если сохраняется повышение активности трансаминаз >3 × ВГН (см. разделы 4.3. и 4.8.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Фибраты

Безопасность и эффективность эзетимиба, назначаемого вместе с фибратами, не установлены. При подозрении на желчнокаменную болезнь пациентам, получающим препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» и фенофибрат, показано исследование желчного пузыря и прекращение этой терапии (см. разделы 4.5. и 4.8.).

Циклоспорин

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» на фоне приёма циклоспорина. У данной категории пациентов следует контролировать концентрацию циклоспорина (см. раздел 4.5.).

Антикоагулянты

При добавлении препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» к варфарину, другим кумариновым антикоагулянтам или флуиндиону следует соответствующим образом контролировать международное нормализованное отношение (МНО) (см. раздел 4.5.).

Контрацепция

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения. Пациенткам, в том случае если они планируют беременность, рекомендовано прекратить приём препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» до момента отмены мер контрацепции.

Пациенток, принимающих пероральные контрацептивы на основе эстрогенов, следует предупредить о возможной потере эффективности из-за диареи и/или рвоты. Пациенткам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу и прекратить лечение, если они планируют беременность или забеременели (см. раздел 4.6.).

Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний

Доказана эффективность фиксированной комбинации бемпедоевой кислоты с эзетимибом (в отношении гиполипидемического эффекта) у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, при применении монотерапии эзетимиба снижения сердечно-сосудистого риска не отмечено (см. раздел 5.1.).

Почечная недостаточность

Опыт применения бемпедоевой кислоты у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе (см. раздел 5.2.), ограничен. У этих пациентов может потребоваться дополнительный мониторинг нежелательных реакций при применении препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб».

Печёночная недостаточность

В связи с неизвестным влиянием повышенного содержания эзетимиба в организме, отмечающегося у пациентов с умеренной или тяжёлой печёночной недостаточностью (классы В и С по Чайлд-Пью), препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» не рекомендуется применять у таких пациентов (см. раздел 5.2.).

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия лекарственных препаратов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

с препаратом «бемпедоевая кислота+эзетимиб» не проводилось.
Лекарственные взаимодействия, выявленные в исследованиях бемпедоевой кислоты или эзетимиба, определяют взаимодействия, которые могут возникнуть с препаратом «бемпедоевая кислота+эзетимиб».

Влияние других лекарственных препаратов на компоненты препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб»

Фибраты
Одновременное применение фенофибрата или гемфиброзила незначительно повышало суммарную концентрацию эзетимиба (эзетимиб+эзетимиба глюкуронид — примерно в 1,5 и 1,7 раза, соответственно).
Фенофибрат может увеличивать выведение холестерина с желчью и привести к развитию желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал содержание холестерина в желчи желчного пузыря (см. раздел 5.3.). Нельзя исключать литогенный риск, связанный с терапевтическим применением препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб». При подозрении на желчнокаменную болезнь пациентам, получающим препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» и фенофибрат, показано исследование желчного пузыря, также следует рассмотреть целесообразность проведения альтернативной гиполипидемической терапии (см. раздел 4.4.).

Циклоспорин
У 8 пациентов после трансплантации почки и клиренсом креатинина (КК) >50 мл/мин, получавших стабильную дозу циклоспорина, однократный приём эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению средней площади под кривой «концентрация — время» (AUC) в 3,4 раза (2,3–7,9 раз) суммарного эзетимиба по сравнению со здоровой контрольной популяцией, получавшей в другом исследовании только эзетимиб (n=17).
В другом исследовании пациент с трансплантированной почкой и ТПН, получавший циклоспорин и множество других лекарственных препаратов, продемонстрировал в 12 раз большую экспозицию суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой, получавшей только эзетимиб.
В 2-хпериодном перекрёстном исследовании у 12 здоровых испытуемых ежедневное применение эзетимиба в дозе 20 мг в течение 8 дней с однократным приёмом циклоспорина в дозе 100 мг на 7-й день привело к увеличению AUC циклоспорина в среднем на 15 % (-10 % – +51 %) по сравнению с однократным приёмом циклоспорина в дозе 100 мг на 7-й день. Контролируемое исследование влияния одновременного применения эзетимиба на экспозицию циклоспорина у пациентов с трансплантацией почки не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» на фоне циклоспорина, у данных пациентов следует контролировать концентрацию циклоспорина (см. раздел 4.4.).

Колестирамин
Одновременное применение колестирамина снижало AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб+эзетимиба глюкуронид) примерно на 55 %. В результате этого взаимодействия может наблюдаться постепенное снижение уровня ХС-ЛПНП после добавления препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» к колестирамину (см. раздел 4.2.).

Лекарственные взаимодействия, опосредованные транспортером
Исследования лекарственного взаимодействия *in vitro* показывают, что бемпедоевая кислота, а также её активный метаболит и глюкуронидная форма не являются субстратами транспортеров лекарственных препаратов, за исключением глюкуронида бемпедоевой кислоты, который является субстратом OAT_3.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Пробенецид

Пробенецид, ингибитор конъюгации глюкуронидов, был изучен для оценки потенциального влияния последних на фармакокинетику бемпедоевой кислоты. Приём 180 мг бемпедоевой кислоты в сочетании с пробенецидом в равновесном состоянии приводил к увеличению AUC бемпедоевой кислоты в 1,7 раза и увеличению AUC активного метаболита бемпедоевой кислоты (ESP_{15228}) в 1,9 раза, что клинически незначимр и не влияет на режим дозирования.

Влияние компонентов препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» на другие препараты

Статины

Фармакокинетические взаимодействия бемпедоевой кислоты (в дозе 180 мг/сутки) с симвастатином (40 мг/сутки), а также с аторвастатином (80 мг/сутки), правастатином (80 мг/сутки) и розувастатином (40 мг/сутки) оценивались в клинических исследованиях. Приём однократной дозы симвастатина в дозе 40 мг в сочетании со стабильной дозой бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг приводил к увеличению экспозиции симвастатиновой кислоты в 2 раза. При одновременном применении с бемпедоевой кислотой в дозе 180 мг наблюдалось повышение AUC аторвастатина, правастатина и розувастатина (вводимых в виде разовых доз) и/или их основных метаболитов в 1,4–1,5 раза. Более высокие показатели наблюдались при одновременном применении этих статинов с супратерапевтической дозой бемпедоевой кислоты 240 мг (см. раздел 4.4.).

При одновременном применении эзетимиба с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином или розувастатином не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Лекарственные взаимодействия, опосредованные транспортером

Бемпедоевая кислота и её глюкуронид слабо ингибируют OATP1B1 и OATP1B3 в клинически значимых концентрациях. Одновременное применение препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» с лекарственными препаратами, которые являются субстратами OAT_{P1B1} или OAT_{P1B3} (например, бозентан, фимасартан, асунапревир, глекапревир, гразопревир, воксилапревир и статины, такие как аторвастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и симвастатин), может привести к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме крови.

Бемпедоевая кислота ингибирует OAT2 *in vitro*, что может объяснять незначительное повышение уровня креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови (см. раздел 4.8.). Ингибирование OAT_2 бемпедоевой кислотой также может потенциально повышать концентрацию в плазме лекарственных препаратов, являющихся субстратами OAT_2. Бемпедоевая кислота также может слабо ингибировать OAT_3 в клинически значимых концентрациях.

Антикоагулянты

Одновременное применение эзетимиба (10 мг 1 раз в сутки) не оказало существенного влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время у 12 здоровых взрослых мужчин. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о повышении МНО у пациентов, которым эзетимиб добавляли к варфарину или флуиндиону. При добавлении препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» к варфарину, другим кумариновым антикоагулянтам или флуиндиону следует соответствующим образом контролировать МНО (см. раздел 4.4.).

Другие изученные взаимодействия

Бемпедоевая кислота не оказывала влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов норэтиндрон/этинилэстрадиол. В клинических исследованиях взаимодействия эзетимиб не оказывал влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов этинилэстрадиола и левонор-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

гестрела. Бемпедоевая кислота не оказывала влияния на фармакокинетику или фармакодинамику метформина.

В исследованиях клинического взаимодействия эзетимиб не оказывал влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, глипизида, толбутамида или мидазолама при одновременном применении.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о его применении у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных, в которых применялась бемпедоевая кислота, показали репродуктивную токсичность. Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» противопоказано принимать во время беременности (см. раздел 4.3.).

Поскольку бемпедоевая кислота снижает синтез холестерина и, возможно, других производных холестерина, необходимых для нормального развития плода, препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» может нанести вред плоду при назначении его беременным женщинам. Приём этого препарата следует прекратить до зачатия или как только будет выявлена беременность (см. раздел 4.3.). Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения (см. раздел 4.4.).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли бемпедоевая кислота/метаболиты или эзетимиб/их метаболиты с грудным молоком. Из-за возможности развития серьёзных побочных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, принимающим препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб», следует воздержаться от грудного вскармливания. Препарат противопоказан во время грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» на фертильность человека отсутствуют. Согласно исследованиям на животных этот препарат не оказывает влияния на репродуктивную функцию или фертильность (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что при приёме бемпедоевой кислоты и эзетимиба сообщалось о головокружении (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, являются гиперурикемия (4,7 %) и запор (4,7 %).

В объединённых плацебо-контролируемых клинических исследованиях с применением бемпедоевой кислоты большее количество пациентов, получавших бемпедоевую кислоту (по сравнению с плацебо), прекратили лечение из-за мышечных спазмов (0,7 % против 0,3 %), диареи (0,5 % против <0,1 %), боли в конечностях (0,4 % против 0) и тошноты (0,3 % против 0,2 %), хотя различия между бемпедоевой кислотой и плацебо не были существенными. Профиль безопасности в исследовании сердечно-сосудистых заболеваний (CLEAR Outcomes) с применением бемпедоевой кислоты (n=13 965) соответствовал общему профилю безопасности, описанному в исследованиях первичной гиперлипидемии фазы III.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Серьёзными нежелательными реакциями, зарегистрированными при применении эзетимиба, были миопатия, рабдомиолиз, гепатит, реакции гиперчувствительности, анафилаксия, ангионевротический отёк, многоформная эритема, желчнокаменная болезнь, холецистит, панкреатит и тромбоцитопения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (таблица 1) сгруппированы по системно-органным классам MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1 000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций**,** выявленных при приёме препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» (а также дополнительные нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении бемпедоевой кислоты или эзетимиба).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нежелательные реакции при приёме препарата бемпедоевая кислота+эзетимиб		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	анемия, снижение уровня гемоглобина
Нарушения метаболизма и питания	Часто	гиперурикемия[a]
	Часто	снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	головокружение, головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Часто	артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	боль в животе, гастрит, диарея, запор, метеоризм, сухость во рту, тошнота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	повышение результатов функциональных тестов печени[b]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	артралгия, боль в конечностях, боль в спине, миалгия, мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	повышение концентрации креатинина в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	астения, утомляемость
Дополнительные нежелательные реакции при применении бемпедоевой кислоты		
Нарушения метаболизма и питания	Часто	подагра
	Нечасто	снижение массы тела[d]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	повышение активности АСТ
	Нечасто	повышение активности АЛТ
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	снижение СКФ
	Нечасто	повышение концентрации мочевины
Дополнительные нежелательные реакции при применении эзетимиба		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Неизвестна	тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестна	гиперчувствительность (включая сыпь, крапивницу, анафилаксию и ангионевротический отёк)
Психические нарушения	Неизвестна	депрессия
Нарушения со стороны нервной	Неизвестна	парестезия[c]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
системы		
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	приливы
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Неизвестна	одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	диспепсия, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
	Неизвестна	панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	повышение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы
	Неизвестна	гепатит, холецистит, холелитиаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	зуд[c]
	Неизвестна	мультиформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	повышение активности КФК
	Нечасто	боль в шее, мышечная слабость[c]
	Неизвестна	миопатия / рабдомиолиз
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	боль в груди, боль, периферические отёки[c]

a. Гиперурикемия включает гиперурикемию и повышенное содержание мочевой кислоты.
b. Повышенный функциональный тест печени включает в себя повышенный функциональный тест печени и ненормальный функциональный тест печени.
c. Побочные реакции при одновременном применении эзетимиба со статинами.
d. Снижение массы тела наблюдалось только у пациентов с исходным индексом массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м^2, со средним снижением массы тела на -2,28 кг на 36-м месяце. Среднее снижение массы тела составило ≤0,5 кг у пациентов с исходным ИМТ от 25 до <30 кг/м$^{-2}$. Бемпедоевая кислота не влияла на массу тела у пациентов с исходным ИМТ <25 кг/м^2.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение концентрации мочевой кислоты

Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» повышает содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, возможно, из-за ингибирования OAT_2 почечных канальцев бемпедоевой кислотой (см. раздел 4.5.). К 12-й неделе приёма препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» среднее повышение уровня мочевой кислоты составило 0,6 мг/дл (35,7 мкмоль/л) по сравнению с исходным уровнем. Рост концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови обычно происходило в течение первых 4 недель лечения и возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения. Сообщений о подагре при приёме препарата не поступало. В объединенных плацебо-контролируемых исследованиях бемпедоевой кислоты сообщалось о подагре у 1,4 % пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо. В обеих группах лечения пациенты, сообщившие о подагре, с большей вероятностью имели в анамнезе подагру и/или исходные уровни мочевой кислоты выше ВГН (см. раздел 4.4.).

В исследовании CLEAR Outcomes у пациентов, принимавших бемпедоевую кислоту, через 3 месяца наблюдалось среднее повышение концентрации мочевой кислоты на 47,6 мкмоль/л (0,8 мг/дл) по сравнению с исходным уровнем. Подагра также чаще отмечалась у пациентов, принимавших бемпедоевую кислоту (3,1 %), чем у пациентов, принимавших плацебо (2,1 %).

Влияние на концентрацию креатинина сыворотки крови и азота мочевины крови

Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» повышал уровень креатинина в сыворотке крови и азота мочевины крови (АМК). К 12-й неделе приёма препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» среднее повышение уровня креатинина в сыворотке крови составило 0,02 мг/мл (1,8

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

мкмоль/л), а АМК — 2,7 мг/мл (1 ммоль/л) по сравнению с исходным. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови и АМК обычно происходило в течение первых 4 недель лечения, оставалось стабильным и возвращалось к исходному уровню после прекращения терапии. Аналогичное среднее повышение концентрации сывороточного креатинина (5,8 мкмоль/л (0,066 мг/дл)) и азота мочевины (0,82 ммоль/л (2,3 мг/дл)) наблюдалось при применении бемпедоевой кислоты в исследовании CLEAR Outcomes.

Наблюдаемое повышение уровня креатинина в сыворотке крови может быть связано с ингибированием бемпедоевой кислотой OAT_2-зависимой почечной канальцевой секреции креатинина (см. раздел 4.5.), что представляет собой взаимодействие лекарственного препарата с эндогенным субстратом и, по-видимому, не указывает на ухудшение функции почек. Этот эффект следует учитывать при интерпретации изменений расчётного КК у пациентов, получающих терапию препаратом бемпедоевая кислота+эзетимиб, особенно у пациентов с заболеваниями или получающих лекарственные препараты, требующие мониторинга расчетного КК.

Повышение активности ферментов печени

Повышение активности «печёночных» трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) ≥3 × ВГН было зарегистрировано у 2,4 % пациентов, получавших препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб», по сравнению с отсутствием повышения АСТ и/или АЛТ у пациентов, получавших плацебо. В 4-х контролируемых клинических исследованиях бемпедоевой кислоты частота повышения (≥3×ВГН) уровня «печёночных» трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) составила 0,7 % у пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и 0,3 % — плацебо. В контролируемых клинических исследованиях комбинации эзетимиба со статинами, частота последовательного повышения активности «печёночных» трансаминаз (≥3×ВГН) составила 1,3 % у пациентов, получавших эзетимиб в сочетании со статинами, и 0,4 % у пациентов, получавших только статины. Повышение активности «печёночных» трансаминаз при приёме бемпедоевой кислоты или эзетимиба не было связано с другими признаками дисфункции печени (см. раздел 4.4.).

В исследовании CLEAR Outcomes частота повышения активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза выше ВГН также наблюдалась чаще у пациентов, получавших бемпедоевую кислоту (1,6 %), чем у пациентов, получавших плацебо (1 %).

Снижение содержания гемоглобина

В объединенных плацебо-контролируемых исследованиях бемпедоевой кислоты наблюдалось снижение уровня гемоглобина (≥20 г/л) по сравнению с исходным уровнем у 4,6 % пациентов в группе бемпедоевой кислоты и у 1,9 % пациентов, получавших плацебо. Сообщалось о снижении уровня гемоглобина более чем на 50 г/л с одинаковой частотой в группах бемпедоевой кислоты и плацебо (0,2 % против 0,2 %, соответственно). Снижение уровня гемоглобина обычно происходило в течение первых 4 недель лечения и возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения. Среди пациентов, у которых уровень гемоглобина исходно был нормальным, у 1,4 % в группе бемпедоевой кислоты и у 0,4 % в группе плацебо во время лечения гемоглобин стал ниже нижней границы нормы. Анемия была отмечена у 2,5 % пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и у 1,6 % пациентов, получавших плацебо. В исследовании CLEAR Outcomes наблюдалось аналогичное снижение гемоглобина, а анемия также чаще отмечалась при приёме бемпедоевой кислоты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (800) 550-99-03.
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru.
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Бемпедоевая кислота

Дозы до 240 мг/сутки (в 1,3 раза превышающие утвержденную рекомендуемую дозу) вводились в ходе клинических испытаний без каких-либо проявлений токсичности, ограничивающей дозу. В исследованиях на животных не наблюдалось побочных эффектов при дозах, в 14 раз превышающих таковые у пациентов, получавших бемпедоевую кислоту в дозе 180 мг 1 раз в день.

Эзетимиб

В клинических исследованиях применение эзетимиба в дозе 50 мг/сутки 15 здоровым пациентам в течение 14 дней или 40 мг/сутки 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в течение 56 дней не приводило к увеличению частоты нежелательных явлений. У животных никакой токсичности не наблюдалось после однократного приёма эзетимиба внутрь в дозах 5 г/кг у крыс и мышей и 3 г/кг у собак.

Лечение

В случае передозировки пациенту следует проводить симптоматическое лечение и при необходимости принимать поддерживающие меры.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические средства; гиполипидемические средства, комбинация; комбинации различных гиполипидемических средств.

Код АТХ: C10BA10

Механизм действия

Препарат содержит бемпедоевую кислоту и эзетимиб — 2 действующих вещества с взаимодополняющими механизмами гиполипидемического действия (снижающие содержание ХС-ЛПНП). Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» снижает повышенный уровень ХС-ЛПНП за счёт ингибирования синтеза ХС в печени и снижения всасывания ХС в кишечнике.

Бемпедоевая кислота

Бемпедоевая кислота является ингибитором аденозинтрифосфатцитратлиазы (АТФ-цитратлиазы), ингибирование АТФ-цитратлиазы приводит к снижению синтеза ХС в печени и уровня ХС-ЛПНП в крови за счёт усиления регуляции рецепторов липопротеидов низкой плотности. Кроме того, ингибирование АТФ-цитратлиазы приводит к сопутствующему подавлению синтеза жирных кислот в печени.

Эзетимиб

Эзетимиб снижает уровень ХС в крови, подавляя его всасывание в тонком кишечнике, что приводит к снижению доставки ХС из кишечника в печень. Показано, что молекулярной мишенью эзетимиба является переносчик стеролов, который участвует в поглощении ХС и фитостеролов кишечником (щёточная граница тонкой кишки).

Фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Применение бемпедоевой кислоты и эзетимиба отдельно и в комбинации с другими гиполипидемическими лекарственными препаратами снижает уровень ХС-ЛПНП и холестерина липопротеидов невысокой плотности (ХС- неЛПВП), аполипопротеина В (апо В) и общего холестерина (ОХС) у пациентов с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией.

Поскольку пациенты с сахарным диабетом подвержены повышенному риску развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, в клинические испытания бемпедоевой кислоты были включены пациенты с сахарным диабетом. Среди подгруппы пациентов с сахарным диабетом наблюдались более низкие уровни HbA1c по сравнению с плацебо (в среднем на 0,2 %). У пациентов без сахарного диабета не наблюдалось различий в уровне HbA1c между бемпедоевой кислотой и плацебо, а также не было различий в частоте гипогликемии.

Электрофизиология сердца

Было проведено изучение влияния бемпедоевой кислоты на длительность интервала QT. В дозе 240 мг (в 1,3 раза превышающей утвержденную рекомендуемую дозу) бемпедоевая кислота не увеличивает интервал QT в клинически значимой степени.

Влияние эзетимиба или комбинации «бемпедоевая кислота+эзетимиб» на интервал QT не оценивалось.

Клиническая эффективность и безопасность

Показано, что эзетимиб в дозе 10 мг снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Эффективность препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» была оценена в ходе анализа результатов лечения 301 пациентов (исследование 1002-053, CLEAR Combo). Исследование представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное «слепое» исследование в параллельных группах продолжительностью 12 недель с участием пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гиперлипидемией. Пациенты, рандомизированные в соотношении 2:2:2:1, получали препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» перорально в дозе 180+10 мг/сутки (n=86), бемпедоевую кислоту 180 мг/сутки (n=88), эзетимиб 10 мг/сутки (n=86) или плацебо 1 раз в день (n=41) в качестве дополнения к максимально переносимой терапии статинами. Максимально переносимая терапия статинами могла включать схемы приёма статинов, отличные от ежедневных доз, или вообще без статинов. Пациенты были стратифицированы по сердечно-сосудистому риску и исходной интенсивности приёма статинов. Пациенты, получавшие симвастатин в дозе 40 мг/сутки или выше, были исключены из исследования.

Демографические показатели и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения. В целом, средний возраст на момент начала лечения составлял 64 года (30–87 лет), 50 % были старше 65 лет, 50 % составляли женщины, 81 % — представители европеоидной расы, 17 % — негроидной, 1 % — монголоидной и 1 % — другой расы). Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составил 149,7 мг/дл (3,9 ммоль/л). Большинство пациентов (94 %) завершили исследование.

Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» по сравнению с плацебо значительно снижал уровень ХС-ЛПНП, с исходного уровня к 12-й неделе на -38 %; 95 % ДИ: -46,5 %, -29,6 %; p <0,001. Максимальная выраженность снижения уровня ХС-ЛПНП наблюдалась уже на 4-й неделе, и эффективность сохранялась на протяжении всего исследования. Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» также значительно снижал уровень ХС-неЛПВП, аро В и ОХС (см. таблицу 2).

Таблица 2. Влияние лечения препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» (исследование 1002-053, CLEAR Combo) на липиды у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гиперлипидемией на фоне приёма статинов (среднее изменение в % от исходного уровня к 12-й неделе).

	Бемпедоевая кислота+Эзетимиб 180 мг+10 мг, n=86	Бемпедоевая кислота 180 мг, n=88	Эзетимиб 10 мг, n=86	Плацебо n=41
LDL-C, n	86	88	86	41

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	Бемпедоевая кислота+Эзетимиб 180 мг+10 мг, n=86	Бемпедоевая кислота 180 мг, n=88	Эзетимиб 10 мг, n=86	Плацебо n=41
Средний LS(SE)	-36.2 (2.6)	-17.2 (2.5)	-23.2 (2.2)	1.8 (3.5)
не-HDL-C, n	86	88	86	41
Средний LS (SE)	-31.9 (2.2)	-14.1 (2.2)	-19.9 (2.1)	1.8 (3.3)
апо B, n	82	85	84	38
Средний LS(SE)	-24.6 (2.4)	-11.8 (2.2)	-15.3 (2.0)	5.5 (3.0)
ОХС, n	86	88	86	41
Средний LS (SE)	-26.4 (1.9)	-12.1 (1.8)	-16.0 (1.6)	0.7 (2.5)

апо B=аполипопротеин B; HDL-C=холестерин липопротеидов высокой плотности, LDL C=холестерин липопротеидов низкой плотности; LS=наименьшие квадраты; ОХС=общий уровень холестерина.
Статины общего назначения: аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин.

Назначение бемпедоевой кислоты на фоне терапии эзетимибом

Исследование 1002-048 (CLEAR Tranquility) представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное «слепое», плацебо-контролируемое 12-недельное исследование, в котором оценивалась эффективность бемпедоевой кислоты в сравнении с плацебо в снижении уровня ХС-ЛПНП при добавлении к эзетимибу у пациентов с повышенным уровнем ХС-ЛПНП, у которых в анамнезе была непереносимость статинов либо были неспособны переносить дозы статинов выше минимальной дозы. В исследование были включены 269 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:1, которые получали либо бемпедоевую кислоту (n=181), либо плацебо (n=88) в качестве дополнения к эзетимибу по 10 мг ежедневно в течение 12 недель.

В целом, средний возраст на исходном этапе составлял 64 года (30–86 лет), 55 % были старше 65 лет, 61 % составляли женщины, 89 % — представители европеоидной расы, 8 % — негроидной, 2 % — монголоиднойя и 1 % — другой расы. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составил 127,6 мг/дл (3,3 ммоль/л). На момент рандомизации 33 % пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, по сравнению с 28 %, получавших плацебо, получали терапию статинами в дозах, меньших или равных самым низким утвержденным дозам.

Присоединение бемпедоевой кислоты к терапии эзетимибом по сравнению с терапией плацебо и эзетимибом значительно снижало уровень ХС-ЛПНП к 12-й неделе (p <0,001). Применение бемпедоевой кислоты на фоне терапии эзетимибом также значительно снижало уровень ХС-не ЛПВП, апо B и ОХС (см. таблицу 3).

Таблица 3. Влияние лечения бемпедоевой кислотой (исследование 1002-048, CLEAR Tranquility) по сравнению с плацебо пациентов с непереносимостью статинов на фоне терапии эзетимибом (среднее процентное изменение от исходного уровня к 12-й неделе).

	CLEAR Tranquility (исследование 1002-048, n=269)	
	Бемпедоевая кислота 180 мг+Эзетимиб 10 мг, n=181	**Плацебо+Эзетимиб 10 мг, n=88**
LDL-C[a], n	175	82
Средний LS	-23.5	5
не-HDL-C[a], n	175	82
Средний LS	-18.4	5.2
апо B[a], n	180	86
Средний LS	-14.6	4.7
ОХС[a], n	176	82
Средний LS	-15.1	2.9

апо B=аполипопротеин B; HDL-C=холестерин липопротеидов высокой плотности; LDL C=холестерин липопротеидов низкой плотности; LS=наименьшие квадраты; ОХС=общий уровень холестерина.

a. Процентное изменение по сравнению с исходным уровнем было проанализировано с использованием ковариационного анализа (ANCOVA) с учётом факторов лечения и рандомизации, а также исходного уровня

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

липидов в качестве ковариаты.

Клиническая эффективность и безопасность в профилактике сердечно-сосудистых событий

Исследование 1002-043, CLEAR Outcomes — это многоцентровое, рандомизированное, двойное «слепое», плацебо-контролируемое исследование с оценкой событий у 13 9 70 взрослых пациентов с установленным диагнозом «атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание» (ССЗ) (70 %) или с высоким риском развития атеросклеротического ССЗ (30 %). У пациентов с установленным диагнозом ССЗ в анамнезе была документированная ишемическая болезнь сердца, симптоматическое заболевание периферических артерий и/или атеросклеротическое заболевание сосудов головного мозга. Пациенты без установленных ССЗ считались относящимися к группе высокого риска ССЗ на основании соответствия хотя бы одному из следующих критериев:

1) сахарный диабет (типа 1 или типа 2) у женщин старше 65 лет или мужчин старше 60 лет,

или

2) оценка риска по Рейнольдсу >30 % или оценка риска по шкале SCORE >7,5 % в течение 10 лет,

или

3) оценка кальция в коронарных артериях >400 единиц Агатстона в любое время в течение года. прошлое.

Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения либо бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг в день (n = 6992), либо плацебо (n = 6978) в качестве дополнения к другим методам снижения уровня липидов, которые могли включать очень низкие дозы статинов. В целом более 95 % пациентов наблюдались до конца исследования или до смерти, и менее 1 % выбыли из-под наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,4 года.

На момент начала исследования средний возраст участников составлял 65,5 лет, 48 % из них были женщинами, 91 % — представители европеоидной расы. Среди дополнительных характеристик на момент начала исследования были гипертония (85 %), сахарный диабет (46 %), преддиабет (42 %), курение (22 %), СКФ <60 мл/мин на 1,73 м^2 (21 %) и средний индекс массы тела 29,9 кг/м^2. Средний исходный уровень холестерина ЛПНП составлял 3,6 ммоль/л (139 мг/дл). На исходном этапе 41 % пациентов принимали по крайней мере один препарат для снижения уровня липидов, включая эзетимиб (12 %) и очень низкие дозы статинов (23 %).

Бемпедоевая кислота достоверно снижала риск первичной составной конечной точки основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (MACE-4), включающих сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или коронарную реваскуляризацию, на 13 % по сравнению с плацебо (отношение рисков: 0,87; 95 % ДИ: 0,79, 0,96; p = 0,0037); и риск ключевой вторичной составной конечной точки MACE-3. (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инульт) была достоверно снижена на 15 % по сравнению с плацебо (отношение рисков: 0,85; 95 % ДИ: 0,76, 0,96; p = 0,0058).

Первичный комбинированный конечный результат в целом был сопоставимым у всех предварительно заданных подгрупп (исходный возраст, раса, этническая принадлежность, пол, значения исходные ХС-ЛПНП, применение статинов, применение эзетимиба и наличие диабета).

Точечная оценка коэффициента риска MACE-4 составила 0,94 (95 % ДИ: 0,74, 1,20) в подгруппе пациентов, принимавших эзетимиб на исходном этапе. В ограниченной подгруппе пациентов, принимавших эзетимиб на начальном этапе и имевших высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (n=335), снижение уровня ЛПНП составило -26,7 % (95 % ДИ: -30,9 %, -22,4 %), но оценить снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний не удалось.

Влияние бемпедоевой кислоты на отдельные компоненты первичной конечной точки включало снижение риска нефатального инфаркта миокарда на 27 % и снижение риска коронарной реваскуляризации на 19 % по сравнению с плацебо. Статистически значимой разницы в снижении риска нефатального инсульта и риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

с плацебо не наблюдалось. Результаты первичной и ключевых вторичных конечных точек эффективности представлены в таблице 4. Кривые Каплана-Мейера, отражающие совокупную частоту первичной конечной точки MACE-4 и вторичной конечной точки MACE-3, показаны на рисунках 1 и 2 ниже. Совокупная частота первичной конечной точки MACE-4 разделена на 6 месяцев.

Кроме того, разница между бемпедоевой кислотой и плацебо в среднем процентном изменении уровня холестерина ЛПНП с исходного уровня до 6-го месяца составила -20 % (95 % ДИ: -21 %, -19 %).

Таблица 4. Влияние бемпедоевой кислоты на основные сердечно-сосудистые события (исследование 1002-043, CLEAR Outcomes)

Конечная точка	**Бемпедоевая кислота n = 6992**	**Плацебо n = 6 978**	**Бемпедоевая кислота vs плацебо**
	n (%)	**n (%)**	**Коэффициент риска[a] (95 % ДИ) *p* -значение[b]**
Первичная составная конечная точка			
Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,0037
Компоненты первичной конечной точки			
Нефатальный инфаркт миокарда	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Коронарная реваскуляризация	435 (6.2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92)
Нефатальный инсульт	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64, 1,05)
Сердечно-сосудистая смерть	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
Ключевые вторичные конечные точки			
Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76, 0,96) 0,0058
Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,0016
Коронарная реваскуляризация	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,0013
Фатальный и нефатальный инсульт	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) НД

CI = доверительный интервал; НД = недостоверно

a. Отношение рисков и соответствующий 95 % ДИ были основаны на модели пропорционального риска Кокса, подходящей к лечению в качестве объясняющей переменной.

b. Значение «p» было основано на логарифмическом тесте.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Бемпедоевая кислота+эзетимиб

Биодоступность таблеток препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» была аналогичной по сравнению с биодоступностью отдельных таблеток при одновременном приёме. Значения C_{max} для бемпедоевой кислоты и её активного метаболита (ESP15228) были одинаковыми в разных лекарственных средствах, но значения C_{max} эзетимиба и эзетимиба глюкуронида были приблизительно на 13 % и 22 % ниже, соответственно, для таблетки комбинированного препарата по сравнению с одновременным приёмом отдельных таблеток. Учитывая схожую суммарную степень воздействия эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида (измеряемую по AUC), снижение C_{max} на 22 % вряд ли будет клинически значимым.

При одновременном применении эзетимиба с бемпедоевой кислотой не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия. Суммарное количество эзетимиба (эзетимиб и его глюкуронидная форма) и AUC и C_{max} эзетимиб-глюкуронида увеличивались приблизительно в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

1,6 и 1,8 раза, соответственно, когда однократная доза эзетимиба принималась с бемпедоевой кислотой в равновесном состоянии. Это увеличение, вероятно, связано с ингибированием OATP1B1 бемпедоевой кислотой, что приводит к снижению поглощения в печени и, как следствие, к снижению выведения эзетимиб-глюкуронида. Увеличение AUC и C_{max} эзетимиба составило менее 20 %.

Бемпедоевая кислота

Фармакокинетические данные указывают на то, что бемпедоевая кислота при пероральном приёме всасывается со средним временем достижения C_{max} 3,5 часа. Фармакокинетические параметры бемпедоевой кислоты представлены в виде среднего значения [стандартное отклонение (СО)], если не указано иное. Бемпедоевую кислоту можно рассматривать как пролекарство, которое активируется внутриклеточно ACSVL1 до ETC-1002-CoA. Равновесные значения C_{max} и AUC после многократного введения дозы у пациентов с гиперхолестеринемией составили 24,8 (6,9) мкг/мл и 348 (120) мкг·ч/мл, соответственно. Равновесная фармакокинетика бемпедоевой кислоты, как правило, была линейной в диапазоне от 120 до 220 мг. Фармакокинетика бемпедоевой кислоты не изменялась во времени после повторного приёма в рекомендованной дозе, и равновесный уровень бемпедоевой кислоты был достигнут через 7 дней. Средний коэффициент накопления бемпедоевой кислоты составил приблизительно 2,3.

Эзетимиб

После приёма внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно конъюгируется с фармакологически активным фенольным глюкуронидом (эзетимиб-глюкуронид). Средняя C_{max} достигается в течение 1–2 часов для эзетимиб-глюкуронида и 4–12 часов для эзетимиба.

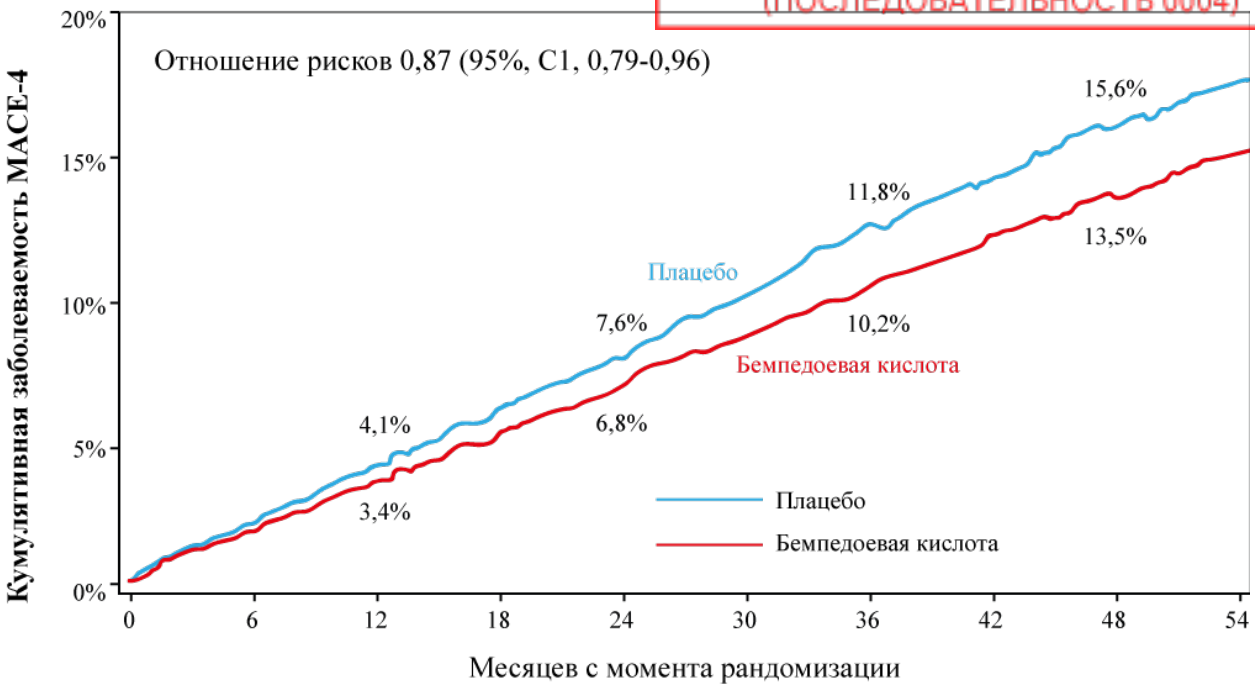
Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку соединение практически нерастворимо в водных средах, пригодных для инъекций. Эзетимиб подвергается интенсивной энтерогепатической циркуляции, могут наблюдаться множественные пики эзетимиба.

Влияние пищи

После приёма препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» во время завтрака с высоким содержанием жиров и калорий у здоровых добровольцев значения AUC бемпедоевой кислоты и эзетимиба были сопоставимы с показателями натощак. По сравнению с приёмом натощак, приём пищи приводил к снижению C_{max} бемпедоевой кислоты и эзетимиба на 30 % и 12 %, соответственно. По сравнению с приёмом натощак, приём пищи приводил к снижению AUC и C_{max} эзетимиб-глюкуронида на 12 % и 42 %, соответственно. Это влияние приёма пищи считается клинически незначимым.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

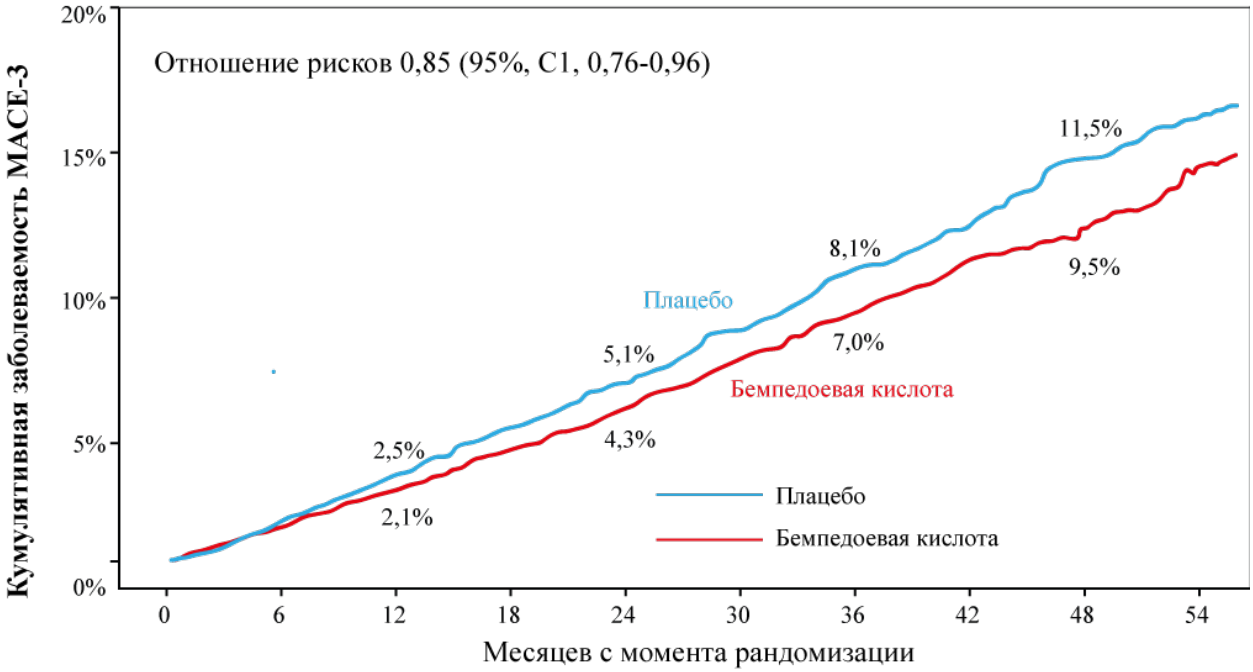
Рисунок 1: Кривая Каплана-Мейера для времени до первого возникновения MACE-4



Количество пациентов в группе риска

Препараты/месяцы	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
бемпедоевая кислота	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
плацебо	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

Рисунок 2: Кривая Каплана-Мейера для времени до первого возникновения MACE-3



Количество пациентов в группе риска

Препараты/месяцы	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
бемпедоевая кислота	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
плацебо	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Распределение

Бемпедоевая кислота

Видимый объём распределения бемпедоевой кислоты (коэффициент скорости) составил 18 л. Связывание бемпедоевой кислоты, её глюкуронида и её активного метаболита ESP15228 с белками плазмы составило 99,3 %, 98,8 % и 99,2 %, соответственно. Бемпедоевая кислота не проникает в эритроциты.

Эзетимиб

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

Биотрансформация

Бемпедоевая кислота

Исследования метаболического взаимодействия in vitro показывают, что бемпедоевая кислота, а также ее активный метаболит и глюкуронидные формы не метаболизируются ферментами цитохрома P_{450}, а также не ингибируют и не индуцируют их.

Основным путем выведения бемпедоевой кислоты является метаболизм с образованием ацилглюкуронида. Бемпедоевая кислота также обратимо превращается в печени в активный метаболит (ESP_{15228}) с участием альдо-кеторедуктазы. Среднее соотношение AUC метаболита/исходного лекарственного средства в плазме крови для ESP_{15228} после введения повторной дозы составило 18 % и оставалось постоянным с течением времени. Как бемпедоевая кислота, так и ESP_{15228} превращаются в неактивные глюкуронидные конъюгаты in vitro с помощью UGT2B7. Бемпедоевая кислота, ESP_{15228} и их соответствующие конъюгированные формы были обнаружены в плазме, причем на долю бемпедоевой кислоты приходилась основная часть (46 %) — $AUC_{0\text{-}48ч}$, глюкуронид бемпедоевой кислоты был следующим по распространённости (30 %). ESP_{15228} и его глюкуронид составляли 10 % и 11 % от концентрации в плазме крови $AUC_{0\text{-}48ч}$, соответственно.

Равновесные C_{max} и AUC эквипотентного активного метаболита (ESP15228) бемпедоевой кислоты у пациентов с гиперхолестеринемией составляли 3 (1,4) мкг/мл и 54,1 (26,4) мкг·ч/мл, соответственно. ESP_{15228}, вероятно, внес незначительный вклад в общую клиническую активность бемпедоевой кислоты, что касается системного воздействия и фармакокинетических свойств.

Эзетимиб

В ходе доклинических исследований было показано, что эзетимиб не индуцирует ферменты цитохрома P_{450}. Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эзетимибом и лекарственными препаратами, которые, как известно, метаболизируются цитохромами P_{450} 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазой. Эзетимиб метаболизируется преимущественно в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидами (реакция II фазы) с последующей экскрецией с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался у всех обследованных видов. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными лекарственными соединениями, обнаруживаемыми в плазме, и составляют приблизительно 10–20 % и 80–90 % от общего количества в плазме, соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы с признаками значительной энтерогепатической циркуляции.

Элиминация

Бемпедоевая кислота

Равновесный клиренс бемпедоевой кислоты составил 12,1 мл/мин после приёма 1 раз в день; почечный клиренс неизмененной бемпедоевой кислоты составлял менее 2 % от общего клиренса. Средний (SD) период полувыведения бемпедоевой кислоты у человека составлял 19 (10) часов в равновесном состоянии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

После однократного перорального приёма 240 мг бемпедоевой кислоты (в 1,3 раза превышающей утвержденную рекомендуемую дозу) 62,1 % от общей дозы (бемпедоевая кислота и её метаболиты) выводились с мочой, главным образом в виде ацилглюкуронидного конъюгата бемпедоевой кислоты, 25,4 % выводились с калом. Менее 5 % бемпедоевой кислоты выводилось в неизмененном виде с калом и мочой.

Эзетимиб

После перорального приёма ^{14}C-эзетимиба (20 мг) суммарное количество эзетимиба (эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид) составляло приблизительно 93 % от общей радиоактивности в плазме крови.

Приблизительно 78 % и 11 % введенной радиоактивности были обнаружены в кале и моче, соответственно, в течение 10-дневного периода сбора. Через 48 часов не было обнаружено никаких уровней радиоактивности в плазме крови. Период полувыведения эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет приблизительно 22 часа.

Почечная недостаточность

Бемпедоевая кислота

Фармакокинетику бемпедоевой кислоты оценивали в популяционном ПК-анализе, проведенном на основе объединенных данных всех клинических исследований (n=2261) для оценки функции почек по равновесной AUC бемпедоевой кислоты, и в фармакокинетическом исследовании однократной дозы у пациентов с различной степенью нарушения функции почек. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек средняя экспозиция бемпедоевой кислоты была выше у пациентов с лёгкой или умеренной почечной недостаточностью в 1,4 и 1,9 раза, соответственно (см. раздел 4.4.).

Имеется ограниченная информация о пациентах с тяжёлой почечной недостаточностью; в исследовании однократного приёма AUC бемпедоевой кислоты была увеличена в 2,4 раза у пациентов (n=5) с тяжёлой почечной недостаточностью (расчётная СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В клинические исследования препарата «бемпедоевая кислота+эзетимиб» не включались пациенты с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на диализе (см. раздел 4.4.).

Эзетимиб

После однократного приёма эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с ТПН (n=8; среднее значение CrCl ≤30 мл/мин/1,73 м2), средняя СПК суммарного эзетимиба была увеличена примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми субъектами (n=9). Этот результат не считается клинически значимым. У еще одного пациента, участвовавшего в этом исследовании (после трансплантации почки и получавшего несколько лекарственных средств, включая циклоспорин), суммарная экспозиция эзетимиба была в 12 раз выше.

Печёночная недостаточность

Препарат «бемпедоевая кислота+эзетимиб» не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции печени средней и тяжёлой степени тяжести из-за возможного накопления эзетимиба.

Бемпедоевая кислота

Фармакокинетика бемпедоевой кислоты и её метаболита (ESP_{15228}) была изучена у пациентов с нормальной функцией печени или нарушением функции печени лёгкой и умеренной степенью тяжести (по классификации Чайлд-Пью А или В) после однократного приёма (n=8 в группе). По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени средние значения C_{max} и AUC бемпедоевой кислоты были снижены на 11 % и 22 %, соответственно, у пациентов с лёгкой печёночной недостаточностью и на 14 % и 16 %, соответственно, у пациентов с умеренной печёноч-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ной недостаточностью. Ожидается, что это не приведет к снижению эффективности. Бемпедоевая кислота не изучалась у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Эзетимиб

После однократного приёма эзетимиба в дозе 10 мг средняя AUC суммарного количества эзетимиба была увеличена примерно в 1,7 раза у пациентов с лёгкой печёночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми субъектами. В 14-дневном исследовании с многократным введением доз (10 мг/сутки) у пациентов с умеренной печёночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) средняя СПК суммарного эзетимиба была увеличена примерно в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми субъектами.

Лица пожилого возраста

Бемпедоевая кислота

Из 3621 пациента, получавшего бемпедоевую кислоту в плацебо-контролируемых исследованиях, 2098 (58 %) были старше 65 лет. Общих различий в безопасности или эффективности между этими пациентами и пациентами более молодого возраста не наблюдалось.

Возраст не влиял на фармакокинетику бемпедоевой кислоты.

Эзетимиб

В исследовании с многократным введением эзетимиба в дозе 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней, концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови была примерно в 2 раза выше у здоровых лиц старшего возраста (≥65 лет) по сравнению с более молодыми субъектами. Снижение уровня ХС-ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пациентов пожилого и молодого возраста, получавших эзетимиб.

Пол и расовая принадлежность

Пол или расовая принадлежность не влияли на фармакокинетику бемпедоевой кислоты. Масса тела была статистически значимой ковариацией. Самый низкий квартиль массы тела (<73 кг) был связан с примерно на 30 % большей экспозицией. Увеличение экспозиции не было клинически значимым, и коррекция дозы в зависимости от массы тела не рекомендуется.

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови у женщин несколько выше (примерно на 20 %), чем у мужчин. Снижение уровня ХС-ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у мужчин и женщин, получавших эзетимиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТКИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гранулят 1

лактозы моногидрат,
целлюлоза микрокристаллическая, тип 102,
карбоксиметилкрахмал натрия,
гидроксипропилцеллюлоза,
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный.

Гранулят 2

лактозы моногидрат,
целлюлоза микрокристаллическая, тип 102,
натрия лаурилсульфат,
кроскармеллоза натрия,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

повидон К-30,
магния стеарат.

Оболочка OPADRY II 85F48105 Белый:
поливиниловый спирт,
титана диоксид (Е171),
тальк,
макрогол.

6.2. Несовместимость
Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)
2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки
По 28, 30 или 90 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) для лекарственных средств с завинчивающейся или защёлкивающейся крышкой из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП), содержащей влагопоглотитель, или с крышкой без влагопоглотителя с влагопоглотителем в пакете. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.
По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
Общество с ограниченной ответственностью «САЛЮТФАРМА» (ООО «САЛЮТФАРМА»).
249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.
Тел.: +7 (495) 984-28-40,
Факс: +7 (495) 984-28-41,
Адрес электронной почты: info@mirpharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения
Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
Общество с ограниченной ответственностью «САЛЮТФАРМА» (ООО «САЛЮТФАРМА»).
249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.
Тел.: +7 (495) 984-28-40, +7 (495) 984-28-47,
Факс: +7 (495) 984-28-41,

Адрес электронной почты: info@mirpharm.ru; pv@mirpharm.ru.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.11.2025 № 28689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Липлесс Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: http://eec.eaeunion.org.