

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 МФ, 180 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бемпедоевая кислота.

Каждая таблетка содержит 180 мг бемпедоевой кислоты.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной 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 МФ показан к применению у взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете:

- в комбинации с ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины) 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.);
- в виде монотерапии или в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами у пациентов с непереносимостью статинов или у пациентов, которым они противопоказаны.

➤ Сердечно-сосудистые заболевания

Препарат Липлесс МФ показан к применению у взрослых пациентов с установленным или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза для уменьшения сердечно-сосудистого риска за счёт снижения уровня ХС-ЛПНП (в качестве дополнения к коррекции других факторов риска):

- у пациентов, получающих максимально переносимую дозу статина, в комбинации с эзетимибом или без него;
- у пациентов с непереносимостью статинов, или которым статины противопоказаны, в виде монотерапии или в сочетании с эзетимибом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Липлесс МФ составляет 180 мг 1 раз в день.

Сопутствующая терапия симвастатином

При одновременном применении препарата Липлесс МФ с симвастатином суточная доза последнего должна быть, как правило, ограничена 20 мг в день (или 40 мг в день для пациентов с тяжёлой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которые не достигли своих целей лечения при более низких дозах и когда ожидается, что польза превысит потенциальные риски) (см. разделы 4.4 и 4.5.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с лёгкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется. Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (расчётная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <30 мл/мин/1,73 м²), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. При применении бемпедоевой кислоты у этих пациентов может потребоваться дополнительный мониторинг для своевременного выявления нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени лёгкой или средней степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью) не требуется. Данные о применении у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствуют. Пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью следует периодически осуществлять функциональные тесты печени (см. раздел 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность бемпедоевой кислоты у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, таблетку следует проглатывать целиком, не разжёвывая. Препарат Липлесс МФ можно принимать независимо от приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к бемпедоевой кислоте или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- совместное применение с симвастатином, принимаемого в дозах выше 40 мг в день.

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 при их одновременном

приёме (см. раздел 4.8.). Пациентов, получающих Липлесс МФ в качестве дополнительной терапии к статинам, следует контролировать на предмет развития нежелательных реакций, связанных с применением высоких доз статинов. Статины иногда вызывают миопатию. В редких случаях миопатия может принимать форму рабдомиолиза с развитием острой почечной недостаточности, вторичной по отношению к миоглобинурии или без неё, что может привести к летальному исходу. Все пациенты, получающие бемпедоевую кислоту в дополнение к статинам, должны быть проинформированы о повышении риска развития миопатии и должны немедленно сообщать о любых необъяснимых мышечных болях или слабости, а также болезненности мышц при пальпации. При возникновении подобных симптомов во время лечения бемпедоевой кислотой в сочетании со статинами следует рассмотреть возможность снижения дозы статина или перейти на альтернативную гиполипидемическую терапию под тщательным контролем уровня липидов и нежелательных реакций, прекратив приём бемпедоевой кислоты. Если развитие миопатии подтверждается повышением активности креатинфосфокиназы (КФК), превышающим более чем в 10 раз верхнюю границу нормы (ВГН), следует немедленно прекратить приём бемпедоевой кислоты и любых одновременно принимаемых статинов.

Вместе с тем, миозит с активностью КФК $>10 \times \text{ВГН}$ редко наблюдается при применении бемпедоевой кислоты и фоновой терапии симвастатином в суточной дозе не выше 40 мг. Дозы симвастатина >40 мг не следует применять вместе с бемпедоевой кислотой (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Повышение уровня мочевого кислоты в сыворотке крови

Бемпедоевая кислота может повышать содержание мочевого кислоты в сыворотке крови из-за ингибирования транспортёра органических анионов (ОАТ) в почечных канальцах и может вызывать (усугублять) гиперурикемию, обуславливающей обострение подагры у пациентов с подагрой в анамнезе или ускорять её развитие у пациентов с предрасположенностью к ней (см. раздел 4.8.). Лечение бемпедоевой кислотой следует прекратить при появлении гиперурикемии, сопровождающейся симптомами подагры.

Повышение активности ферментов печени

В клинических исследованиях бемпедоевой кислоты сообщалось о случаях повышения более чем $3 \times \text{ВГН}$ активности ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Эти повышения были бессимптомными и не сопровождались значительным повышением уровня билирубина ($\geq 2 \times \text{ВГН}$) или холестазом, и возвращались к исходному уровню при продолжении лечения или после прекращения терапии. В начале терапии следует провести функциональные пробы печени. Лечение бемпедоевой кислотой следует прекратить, если сохраняется повышение активности ферментов печени более чем $3 \times \text{ВГН}$ (см. раздел 4.8.).

Почечная недостаточность

Опыт применения бемпедоевой кислоты у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) ограничен, а у пациентов, находящихся на диализе — отсутствует (см. раздел 5.2.). При применении бемпедоевой кислоты у таких пациентов может потребоваться дополнительный мониторинг нежелательных реакций.

Печёночная недостаточность

Опыт применения бемпедоевой кислоты у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствует (см. раздел 5.2.). Пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью следует проводить периодические функциональные тесты печени.

Контрацепция

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во

время приёма бемпедоевой кислоты (см. раздел 4.6.). Женщинам следует рекомендовать прекратить её приём, если они планируют беременность.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных препаратов на бемпедоевую кислоту

Взаимодействия, опосредованные транспортёром

Исследования взаимодействия лекарственных препаратов *in vitro* показывают, что бемпедоевая кислота, а также её активный метаболит и глюкуроновое производное не являются субстратами обычно описываемых транспортёров лекарственных препаратов, за исключением глюкуронида бемпедоевой кислоты, который является субстратом ОАТ₃.

Пробенецид

Пробенецид ингибирует конъюгацию глюкуронидов. Введение 180 мг бемпедоевой кислоты с пробенецидом приводило к 1,7-кратному увеличению в равновесном состоянии площади под кривой «концентрация — время» (AUC) бемпедоевой кислоты и 1,9-кратному увеличению AUC активного метаболита бемпедоевой кислоты (ESP₁₅₂₂₈). Эти увеличения AUC не имеют клинического значения и не влияют на рекомендации по дозированию.

Влияние бемпедоевой кислоты на другие лекарственные препараты

Статины

В клинических исследованиях оценивали фармакокинетические взаимодействия между бемпедоевой кислотой (180 мг) и статинами: симвастатином (40 мг), аторвастатином (80 мг), правастатином (80 мг) и розувастатином (40 мг). Введение однократной дозы симвастатина 40 мг на фоне постоянного приёма бемпедоевой кислоты (равновесное состояние) приводило к 2-кратному увеличению AUC симвастатиновой кислоты. При одновременном применении с бемпедоевой кислотой наблюдалось повышение в 1,4–1,5 раза AUC аторвастатина, правастатина и розувастатина (при однократном введении) и/или их основных метаболитов. Большее увеличение AUC этих статинов наблюдались при одновременном приёме с бемпедоевой кислотой, назначаемой в дозе 240 мг (см. раздел 4.8.).

Взаимодействия лекарственных препаратов, опосредованные транспортёрами

Бемпедоевая кислота и её глюкуронид в клинически значимых концентрациях слабо ингибируют ОАТ_{Р1В1} и ОАТ_{Р1В3}. Одновременное применение бемпедоевой кислоты с лекарственными препаратами, которые являются субстратами ОАТ_{Р1В1} или ОАТ_{Р1В3}, например, бозентан, фимасартан, асунапревир, глекапревир, гразопревир, воксилапревир или статины — аторвастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и симвастатин (см. раздел 4.4.) может привести к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме крови.

Бемпедоевая кислота ингибирует *in vitro* ОАТ₂, что может быть механизмом, ответственным за незначительное повышение уровня креатинина и мочевой кислоты в сыворотке (см. раздел 4.8.). Ингибирование ОАТ₂ бемпедоевой кислотой также может потенциально повышать концентрацию в плазме крови лекарственных средств, являющихся субстратами ОАТ₂. Бемпедоевая кислота в клинически значимых концентрациях также может слабо ингибировать ОАТ₃.

Эзетимиб

AUC и максимальная концентрация ($C_{\max}$) общего эзетимиба (эзетимиба и его глюкуронида) и эзетимиба глюкуронида увеличивались примерно в 1,6 и 1,8 раза, соответственно, когда эзетимиб принимался однократно на фоне равновесного состояния бемпедоевой кислоты. Это увеличение, вероятно, связано с ингибированием бемпедоевой кислотой ОАТ_{P1B1}, что приводит к уменьшению поглощения печенью и, как следствие, снижению элиминации эзетимиба глюкуронида. Рост AUC и $C_{\max}$ для эзетимиба было менее 20%. Эти повышения не имеют клинического значения и не влияют на режим дозирования.

Другие изученные взаимодействия

Бемпедоевая кислота не влияет на фармакодинамику и фармакокинетику метформина, а также фармакокинетику пероральных контрацептивов (норэтиндрон/этинилэстрадиол).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении бемпедоевой кислоты беременными женщинами отсутствуют или ограничены. В доклинических исследованиях бемпедоевой кислоты была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.). Поскольку бемпедоевая кислота снижает синтез холестерина (ХС) и, возможно, синтез других производных ХС, необходимых для нормального развития плода, бемпедоевая кислота может причинить вред плоду при назначении беременным женщинам.

Бемпедоевая кислота противопоказана во время беременности (см. раздел 4.3.), её приём следует прекратить до зачатия или сразу после установления беременности (см. раздел 4.3.).

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения бемпедоевой кислотой (см. раздел 4.4.).

Лактация

Бемпедоевая кислота противопоказана для лечения женщин, кормящих грудью. Неизвестно проникают ли бемпедоевая кислота и её метаболиты в грудное молоко у человека. Из-за риска развития серьёзных нежелательных реакций у детей, получающих грудное молоко, женщины, принимающие препарат Липлесс МФ, должны прекратить кормление грудью.

Фертильность

Данные о влиянии бемпедоевой кислоты на фертильность человека отсутствуют. На основании исследований на животных не ожидается влияния бемпедоевой кислоты на репродуктивную функцию или фертильность (см. раздел 5.3.).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Липлесс МФ не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности бемпедоевой кислоты изучался в 4-х плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы (n=3621), включая пациентов с гиперхолестеринемией, получавших максимально переносимую дозу статинов (2 исследования; n=3008), и пациентов, не получавших статины или получавших их в малых дозах (2 исследования; n=613). Наиболее частыми нежела-

тельными реакциями при применении бемпедоевой кислоты во время исследований были гиперурикемия (3,8%), боль в конечностях (3,1%), анемия (2,5%) и подагра (1,4%). Ниже указаны основные причины прекращения приёма пациентами бемпедоевой кислоты (в сравнении с плацебо): мышечные спазмы (0,7% — приём бемпедоевой кислоты, 0,3% — плацебо), диарея (0,5% и <0,1%, соответственно), боли в конечностях (0,4% и 0%, соответственно) и тошноты (0,3% и 0,2%, соответственно), различия между бемпедоевой кислотой и плацебо не были значительными.

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные реакции, зарегистрированные при применении бемпедоевой кислоты (по частоте встречаемости в исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы и частоте заболеваемости с поправкой на воздействие из исследования CLEAR Outcomes), представлены в таблице 1.

Нежелательные явления перечисляются далее по классам систем органов и частоте.

Частоты определяются следующим образом:

очень частые ($\geq 1/10$),

частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$),

очень редкие ($< 1/10000$),

частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия	часто
	снижение гемоглобина	нечасто
Нарушения метаболизма и питания	подагра	часто
	гиперурикемия ^a	часто
	снижение веса ^b	часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АСТ	часто
	повышение активности АЛТ	нечасто
	повышение результатов функционального теста печени ^c	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	боль в конечностях	часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение уровня креатинина в крови	нечасто
	повышение уровня мочевины в крови	нечасто
	снижение скорости клубочковой фильтрации	нечасто

^a – Гиперурикемия включает повышенное содержание мочевой кислоты и её солей (уратов) в крови.

^b – Снижение веса наблюдалось только у пациентов с исходным индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², при этом среднее снижение массы тела составило 2,28 кг к 36-му месяцу, у пациентов с исходным ИМТ $25 < \text{ИМТ} < 30$ кг/м² среднее снижение составило $\leq 0,5$ кг. Бемпедоевая кислота не снижала вес у пациентов с исходным ИМТ < 25 кг/м².

^c – Функциональные тесты печени (печёночная панель) — протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, альбумин, билирубин (прямой и непрямой).

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение активности печёночных ферментов

При приёме бемпедоевой кислоты сообщалось о повышении активности сывороточных тран-

саминаз (АСТ и/или АЛТ). В контролируемых клинических исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы частота повышения ($\geq 3 \times \text{ВГН}$) активности печёночных трансаминаз составила 0,7% для пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и 0,3% для плацебо. Это повышение активности трансаминаз не было связано с другими признаками дисфункции печени (см. раздел 4.4.).

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке

В клинических исследованиях бемпедоевой кислоты наблюдалось повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, возможно, связанное с ингибированием OAT_2 в почечных канальцах (см. раздел 4.5.). В объединённых плацебо-контролируемых исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы среднее увеличение мочевой кислоты на 0,8 мг/дл (47,6 мкмоль/л) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось при приёме бемпедоевой кислоты на 12-й неделе. Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови обычно происходило в течение первых 4-х недель лечения и возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения. Подагра была зарегистрирована у 1,4% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и у 0,4% пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4.). В исследовании CLEAR Outcomes среднее увеличение мочевой кислоты на 47,6 микромоль/л (0,8 мг/дл) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, на 3-м месяце, а также чаще сообщалось о подагре у пациентов, получавших бемпедоевую кислоту. пациентов (3,1%), чем пациентов, принимавших плацебо (2,1%). В обеих группах лечения пациенты, сообщавшие о подагре, с большей вероятностью имели подагру в анамнезе и/или исходный уровень мочевой кислоты выше ВГН.

Влияние на креатинин сыворотки крови и азот мочевины крови (АМК)

Было показано, что бемпедоевая кислота повышает содержание креатинина в сыворотке крови и АМК. В объединённых плацебо-контролируемых исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы при применении бемпедоевой кислоты на 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем креатинин в сыворотке крови повысился в среднем на 0,05 мг/дл (4,4 мкмоль/л), АМК — на 1,7 мг/дл (0,61 ммоль/л). Повышение креатинина сыворотки и мочевины обычно происходило в течение первых 4 недель лечения, оставалось стабильным и возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения. Аналогичное среднее увеличение уровня креатинина в сыворотке (0,066 мг/дл (5,8 мкмоль/л)) и АМК (2,3 мг/дл (0,82 ммоль/л)) наблюдалось при приёме бемпедоевой кислоты в исследовании CLEAR Outcomes.

Наблюдаемое повышение 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 средства с эндогенным субстратом и, по-видимому, не указывает на ухудшение функции почек. Этот эффект следует учитывать при интерпретации изменений расчётного клиренса креатинина у пациентов, получающих бемпедоевую кислоту, особенно у пациентов, получающих лекарственные препараты, требующих контроля расчётного клиренса креатинина, а также с заболеваниями почек.

Снижение уровня гемоглобина

В клинических исследованиях бемпедоевой кислоты наблюдалось снижение уровня гемоглобина. В объединённых плацебо-контролируемых исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы снижение уровня гемоглобина от исходного уровня ≥ 20 г/л и ниже нижней границы нормы (НГН) наблюдалось у 4,6% пациентов в группе бемпедоевой кислоты по сравнению с 1,9% пациентов в группе плацебо. Сообщалось о снижении гемоглобина более чем на 50 г/л и ниже НГН с

одинаковой скоростью в группах бемпедоевой кислоты и плацебо (0,2% против 0,2%, соответственно). Снижение уровня гемоглобина обычно происходило в течение первых 4-х недель лечения и возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения. Среди пациентов с нормальными значениями гемоглобина на исходном уровне у 1,4% в группе бемпедоевой кислоты и у 0,4% в группе плацебо во время лечения значения гемоглобина были ниже НГН. Анемия была зарегистрирована у 2,5% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и у 1,6% пациентов, получавших плацебо.

Пациенты пожилого возраста

Из 3621 пациента, получавших бемпедоевую кислоту в плацебо-контролируемых исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы, 2098 (58%) были старше 65 лет. В исследовании CLEAR Outcomes 4 141 пациент (59%), получавшие бемпедоевую кислоту, были старше 65 лет и 1 066 пациентов (15 %), получавших бемпедоевую кислоту, были старше 75 лет. В целом, различий в безопасности между пожилыми и более молодыми людьми не наблюдалось.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1.

Телефон: +7 800 500 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы до 240 мг/сут (в 1,3 раза выше рекомендуемой дозы) применялись в клинических испытаниях без каких-либо доказательств дозолимитирующей токсичности.

В исследованиях на животных не наблюдалось нежелательных явлений при экспозиции, в 14 раз превышающей таковые у пациентов, получавших бемпедоевую кислоту в дозе 180 мг 1 раз в сутки.

Лечение

Специфического лечения передозировки бемпедоевой кислотой не существует. В случае передозировки пациенту следует провести симптоматическое лечение и при необходимости принять поддерживающие меры.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; другие гиполипидемические средства.

Код АТХ C10AX15

Механизм действия

Бемпедоевая кислота — ингибитор аденозинтрифосфат-цитратлиазы (АТФ-цитратлиаза), подавляющий синтез ХС и снижающий ХС-ЛПНП путём ингибирования синтеза ХС в печени. АТФ-цитратлиаза является ферментом, который работает выше уровня ГМГ-КоА редуктазы в каскаде синтеза ХС. Бемпедоевой кислоте для активации требуется КоА, при присоединении которого образуется ЕТС-1002-КоА. Реакция катализируется с помощью длинноцепочечной ацил-КоА-синтетазы 1 (ACSVL1). ACSVL1 экспрессируется преимущественно в печени, а не в скелетных мышцах. Ингибирование АТФ-цитратлиазы с помощью ЕТС-1002-СоА приводит к снижению синтеза ХС в печени и снижению уровня ХС-ЛПНП в крови за счёт активации рецепторов ЛПНП. Кроме того, ингибирование АТФ-цитратлиазы с помощью ЕТС-1002-КоА приводит к сопутствующему подавлению биосинтеза жирных кислот в печени.

Фармакодинамические эффекты

Применение бемпедоевой кислоты в виде монотерапии и в сочетании с другими липид-модифицирующими лекарственными препаратами снижает содержание ХС-ЛПНП, ХС не липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛПВП), аполипопротеина В (апо-В) и общего ХС (ОХС) у пациентов с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией.

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

Электрофизиология сердца

В дозе 240 мг (в 1,3 раза больше утвержденной рекомендуемой дозы) бемпедоевая кислота не удлиняла интервал QT в клинически значимой степени.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние бемпедоевой кислоты на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность ещё не определено.

Эффективность бемпедоевой кислоты изучалась в 4-х многоцентровых рандомизированных двойных «слепых» плацебо-контролируемых исследованиях III фазы с участием 3623 взрослых пациентов с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, из которых 2425 пациентов были рандомизированы в группу приёма бемпедоевой кислоты. Все пациенты получали бемпедоевую кислоту в дозе 180 мг или плацебо перорально 1 раз в сутки. В 2-х исследованиях пациенты принимали фоновую липид-модифицирующую терапию, состоящую из максимально переносимой дозы статинов, с другими липид-модифицирующими препаратами или без них. Было проведено 2 исследования у пациентов с подтвержденной непереносимостью статинов. Первичной конечной точкой эффективности во всех исследованиях III фазы было среднее процентное снижение от исходного уровня ХС-ЛПНП на 12-й неделе по сравнению с плацебо.

Комбинированная терапия со статинами

Исследование CLEAR Wisdom (1002-047) представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное «слепое» плацебо-контролируемое 52-недельное исследование III фазы у пациентов с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией. Эффективность бемпедоевой кислоты оценивали на 12-й неделе. В исследование было включено 779 пациентов, рандомизированных в

соотношении 2:1 для получения либо бемпедоевой кислоты (n=522), либо плацебо (n=257) в качестве дополнения к максимально переносимой гиполипидемической терапии. Максимально переносимая гиполипидемическая терапия определялась как максимально переносимая доза статинов (включая режимы приёма статинов, отличные от ежедневного дозирования, а также очень низкие дозы) отдельно или в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами. Пациенты, получавшие симвастатин в дозе 40 мг/сут или выше, исключались из исследования.

Средний возраст исходно составлял 64 года (диапазон: от 28 до 91 года), 51% были старше 65 лет, 36% — женщины, 94% — европеоидная раса, 5% — негроидная раса и 1% — монголоидная раса. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 120,4 мг/дл (3,1 ммоль/л). На момент рандомизации 91% пациентов получали терапию статинами, а 53% — высокоинтенсивную терапию статинами. Бемпедоевая кислота значительно снижала содержание ХС-ЛПНП от исходного уровня до 12-й недели по сравнению с плацебо (p < 0,001). Бемпедоевая кислота также значительно снижала ХС-не-ЛПВП, апо-В и ОХС.

Таблица 2. Результаты лечения бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо у пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией — среднее процентное изменение от исходного уровня до 12-й недели.

	Исследование 1002-047 (n = 779)		Исследование 1002-040 (n=2230)	
	Бемпедоевая кислота (n=522)	Плацебо (n=257)	Бемпедоевая кислота (n=1488)	Плацебо (n=742)
ХС-ЛПНП ^a	498	253	1488	742
LS среднее	-15,1	2,4	-16,5	1,6
ХС-не-ЛПВП ^a	498	253	1488	742
LS среднее	-10,8	2,3	-11,9	1,5
апо В ^a	479	245	1485	736
LS среднее	-9,3	3,7	-8,6	3,3
ОХ ^a	499	253	1488	742
LS среднее	-9,9	1,3	-10,3	0,8

Примечания: LS среднее – среднее значение наименьших квадратов.

Фоновые статины (Исследование 1002-047): аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин и ловастатин.

Фоновые статины (Исследование 1002-040): аторвастатин, симвастатин, правастатин.

^a – процентное изменение по сравнению с исходным уровнем было проанализировано с использованием ковариационного анализа (ANCOVA), с использованием страт лечения и рандомизации в качестве факторов и исходного параметра липидов в качестве ковариации.

Исследование CLEAR Harmony (1002-040) представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное «слепое» плацебо-контролируемое 52-недельное исследование III фазы по оценке безопасности и эффективности бемпедоевой кислоты у пациентов с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией. Эффективность бемпедоевой кислоты оценивали на 12-й неделе. В исследование было включено 2230 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:1 для получения либо бемпедоевой кислоты (n=1488), либо плацебо (n=742) в качестве дополнения к максимально переносимой гиполипидемической терапии. Максимально переносимая гиполипидемическая терапия определялась как максимально переносимая доза статинов (включая режимы приёма статинов, отличные от ежедневного дозирования и очень низких доз) отдельно или в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами. Пациенты, получавшие симвастатин в дозе 40 мг в день или выше, и пациенты, получавшие ингибиторы PCSK9, были исключены из исследования.

Общий средний возраст пациентов на исходном уровне составлял 66 лет (диапазон: от 24 до 88 лет), 61% были старше 65 лет, было 27% женщин, 96% — европеоидная раса, 3% — негроидная раса и 1% — монголоидная раса. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 103,2 мг/дл (2,7 ммоль/л). На момент рандомизации все пациенты получали терапию статинами, а 50% — высокоинтенсивную терапию статинами. Бемпедоевая кислота значительно снижала содержание ХС-ЛПНП от исходного уровня до 12-й недели по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Значительно более высокая доля пациентов достигла уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл ($< 1,81$ ммоль/л) в группе бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо на 12-й неделе (32% против 9%, $p < 0,001$), бемпедоевая кислота также значительно снизила ХС-не-ЛПВП, апо-В и ОХС (см. таблицу 2).

Пациенты с непереносимостью статинов

Исследование CLEAR Tranquility (1002-048) представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное «слепое», плацебо-контролируемое, 12-недельное исследование, в котором оценивалась эффективность бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо в снижении уровня ХС-ЛПНП при добавлении к эзетимибу у пациентов с повышенным уровнем ХС-ЛПНП, с непереносимостью статинов в анамнезе, и которые не могли переносить дозу, превышающую минимальную утвержденную начальную дозу статина. В исследование было включено 269 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:1 для получения либо бемпедоевой кислоты ($n=181$), либо плацебо ($n=88$) в качестве дополнения к эзетимибу в дозе 10 мг ежедневно в течение 12 недель.

В целом, средний возраст на исходном уровне составлял 64 года (диапазон: от 30 до 86 лет), 55% были ≥ 65 лет, 61% были женщинами, 89% — белыми, 8% — черными, 2% — азиатами и 1% — другими. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 127,6 мг/дл (3,3 ммоль/л). На момент рандомизации 33% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, по сравнению с 28% пациентов, получавших плацебо, получали терапию статинами в дозах, меньших или равных минимальным утвержденным дозам. Бемпедоевая кислота значительно снижала уровень ХС-ЛПНП от исходного уровня до 12-й недели по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Бемпедоевая кислота также значительно снижала ХС-не-ЛПВП, апо-В и ОХС (см. таблицу 3).

Исследование CLEAR Serenity (1002-046) представляло собой многоцентровое рандомизированное, двойное «слепое», плацебо-контролируемое, 24-недельное исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо у пациентов с повышенным уровнем ХС-ЛПНП, не переносящих статины или не переносящих 2 или более статинов, один из которых в минимальной дозе. Пациентам, способным переносить дозу, которая была меньше утвержденной начальной дозы статина, разрешалось оставаться на этой дозе статина во время исследования. Эффективность бемпедоевой кислоты оценивали на 12-й неделе. В исследование были включены 345 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:1 для получения либо бемпедоевой кислоты ($n=234$), либо плацебо ($n=111$) в течение 24 недель. На момент рандомизации 8% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, по сравнению с 10% пациентов, получавших плацебо, получали терапию статинами в дозах ниже самых низких утвержденных, а 36% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, по сравнению с 30% пациентов, получавших плацебо, получали терапию другими липид-модифицирующими препаратами, не относящимися к группе статинов.

Общий средний возраст на исходном уровне составлял 65 лет (диапазон: от 26 до 88 лет), 58% были ≥ 65 лет, 56% были женщинами, 89% — белыми, 8% — чернокожими, 2% — азиатами и 1% — другими. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 157,6 мг/дл (4,1 ммоль/л).

Бемпедоевая кислота значительно снижала содержание ХС-ЛПНП от исходного уровня до 12-й недели по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Бемпедоевая кислота также значительно снижала ХС-

не-ЛПВП, апо В и ОХС (см. таблицу 3).

Лечение при отсутствии липид-модифицирующей терапии

В исследовании CLEAR Serenity (1002-046) 133 пациента в группе бемпедоевой кислоты и 67 пациентов в группе плацебо не получали фоновой липид-модифицирующей терапии. Бемпедоевая кислота значительно снижала содержание ХС-ЛПНП от исходного уровня до 12-й недели по сравнению с плацебо в этой подгруппе. Разница между бемпедоевой кислотой и плацебо в среднем процентном изменении уровня ХС-ЛПНП от исходного уровня до 12-й недели составила -22,1% (ДИ: -26,8%, -17,4%; $p < 0,001$).

Таблица 3. Результаты лечения бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо у пациентов с непереносимостью статинов — среднее процентное изменение от исходного уровня к 12-й недели.

	CLEAR Tranquility (исследование 1002-048, n=269)		CLEAR Serenity (исследование 1002-046, n=345)	
	Бемпедоевая кислота (n=181)	Плацебо (n=88)	Бемпедоевая кислота (n=234)	Плацебо (n=111)
ХС-ЛПНП ^a	175	82	224	107
LS среднее	-23,5	5	-22,6	-1,2
ХС-не-ЛПВП ^a	175	82	224	107
LS среднее	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
апо В ^a	174	81	218	104
LS среднее	-14,6	4,7	-14,7	0,3
ОХ ^a	176	82	224	107
LS среднее	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

Примечания: LS среднее — среднее значение наименьших квадратов.

Фоновые статины (исследование 1002-048): аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, ловастатин.

Фоновые статины (исследование 1002-046): аторвастатин, симвастатин, питаваастатин, розувастатин, правастатин, ловастатин.

^a — процентное изменение по сравнению с исходным уровнем было проанализировано с использованием ковариационного анализа (ANCOVA), с использованием страт лечения и рандомизации в качестве факторов и исходного параметра липидов в качестве ковариации.

Во всех 4-х исследованиях максимальное снижение ХС-ЛПНП наблюдалось уже на 4-ой неделе, оно сохранялось на протяжении всего периода исследования. Выраженность снижения ХС-ЛПНП не зависела от возраста, пола, расы и этнической принадлежности, региона, наличия сахарного диабета, исходного уровня ХС-ЛПНП, индекса массы тела, статуса гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии и фоновой терапии.

Клиническая эффективность и безопасность в профилактике сердечно-сосудистых событий
 CLEAR Outcomes (исследование 1002-043) представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное «слепое» плацебо-контролируемое исследование с участием 13970 взрослых пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (70%) или с высоким риском его развития (30%). У пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе была документально подтверждена ишемическая болезнь сердца, симптоматическое заболевание периферических артерий и/или цереброваскулярное атеросклеротическое заболевание. Пациенты без установленных сердечно-сосудистых заболеваний считались группой высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний 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;
- (2) показатель риска по Рейнольдсу >30% или показатель риска по шкале SCORE >7,5% за 10

лет;

(3) показатель кальция в коронарной артерии >400 единиц Агатстона в любой момент в прошлом.

Пациенты были рандомизированы 1:1 для приёма бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг в день (n=6992) или плацебо (n=6978) отдельно или в качестве дополнения к другой фоновой гиполипидемической терапии, которая могла включать очень низкие дозы статинов. Более 95% пациентов находились под наблюдением до конца исследования или смерти (менее 1% были потеряны для наблюдения). Средняя продолжительность наблюдения составила 3,4 года.

Исходный средний возраст составлял 65,5 лет, 48% — женщины, 91% — белые. Выбранные дополнительные исходные характеристики включали артериальную гипертензию (85%), сахарный диабет (46%), преддиабет (42%), курильщики (22%), рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² (21%) и средний индекс массы тела составил 29,9 кг/м². Средний исходный уровень ХС- ЛПНП составлял 139 мг/дл (3,6 ммоль/л). Исходно 41% пациентов принимали хотя бы одну липидмодифицирующую терапию, включая эзетимиб (12%) и очень низкие дозы статинов (23%).

Бемпедоевая кислота значительно (по сравнению с плацебо на 13% больше — коэффициент риска: 0,87; 95% ДИ — 0,79, 0,96; p = 0,0037) снизила риск первичной комбинированной конечной точки серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ-4), состоящей из сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации. Риск ключевой вторичной комбинированной конечной точки МАСЕ-3 (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) также был значительно снижен на 15% по сравнению с плацебо (отношение рисков — 0,85; 95% ДИ — 0,76, 0,96, p = 0,0058). Результат первичной комбинированной конечной точки в целом был одинаковым для заранее определенных подгрупп (включая исходный возраст, расу, этническую принадлежность, пол, категорию ХС-ЛПНП, приём статинов, приём эзетимиба и сахарный диабет). 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. Не было статистически значимой разницы в снижении несмертельного инсульта и риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо. Результаты первичных и ключевых вторичных конечных точек эффективности показаны в Таблице 4.

Разница между бемпедоевой кислотой и плацебо в среднем процентном изменении уровня ХС-ЛПНП от исходного уровня до 6-го месяца составила -20% (95% ДИ: -21%, -19%).

Таблица 4. Влияние Бемпедоевая кислота на основные сердечно-сосудистые события

Конечная точка	Бемпедоевая кислота n = 6992	Плацебо n = 6978	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 (МАСЕ-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)

Конечная точка	Бемпедоевая	Плацебо	Бемпедоевая кислота
	кислота n = 6992	n = 6978	vs плацебо
	n (%)	n (%)	Коэффициент риска ^a (95% ДИ) p -значение ^b
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 несмертельный инсульт	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) НД

CI = доверительный интервал; НД = недостоверно

- а. Отношение рисков и соответствующий 95% ДИ были основаны на модели пропорционального риска Кокса, подходящей к лечению в качестве объясняющей переменной.
- б. Значение p было основано на логарифмическом тесте.

Примечание. В этой таблице также указано время первого появления каждого из компонентов MACE; пациенты могут быть включены более чем в 1 категорию

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры бемпедоевой кислоты представлены как среднее [стандартное отклонение (SD)], если не указано иное.

Абсорбция

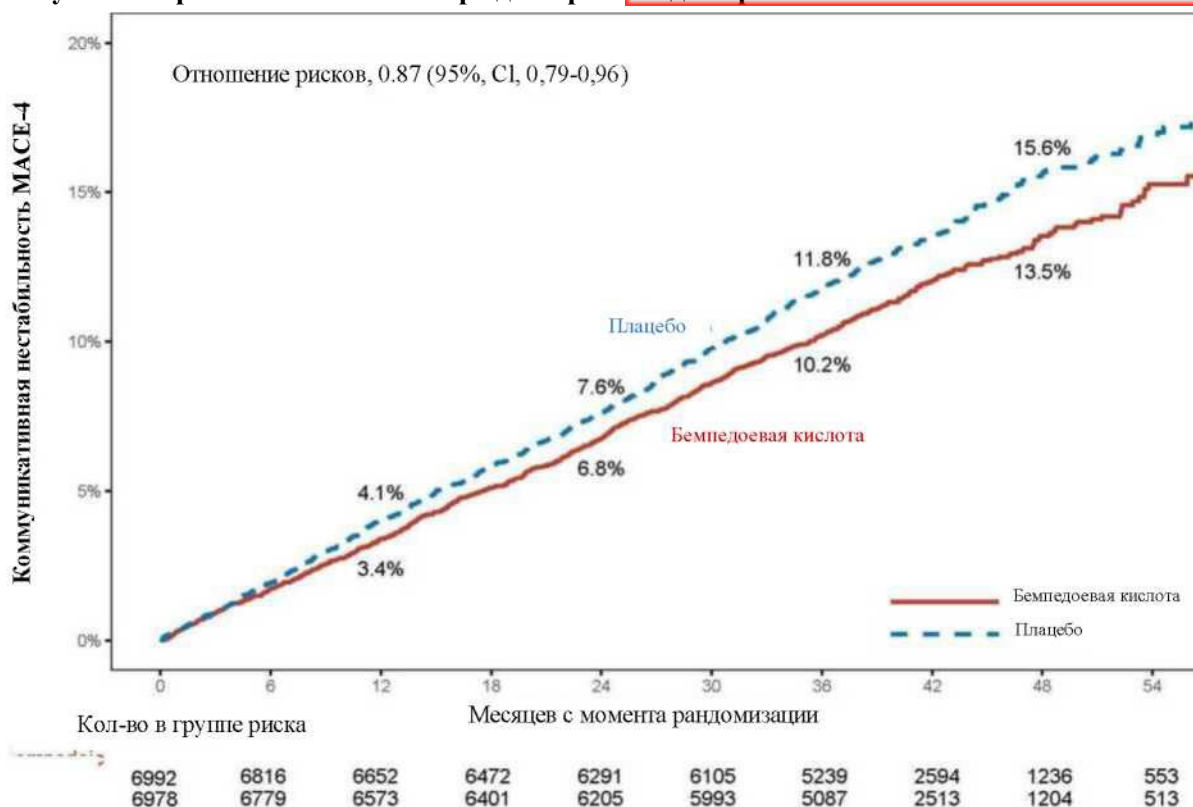
Фармакокинетические данные показывают, что бемпедоевая кислота всасывается со средним временем достижения $C_{\max}$ 3,5 ч при приеме в виде таблеток, содержащих 180 мг бемпедоевой кислоты. Бемпедоевую кислоту можно считать пролекарством, которое активируется внутриклеточно с помощью ACSVL1 до ETC-1002-КоА. Стационарная $C_{\max}$ и AUC после многократного введения у пациентов с гиперхолестеринемией составляли 24,8 (6,9) мкг/мл и 348 (120) мкг*ч/мл соответственно. Фармакокинетика бемпедоевой кислоты в стационарном состоянии обычно была линейной в диапазоне доз 120 — 220 мг. После повторного введения в рекомендуемой дозе фармакокинетика бемпедоевой кислоты не зависела от времени, а равновесное состояние бемпедоевой кислоты достигалось через 7 дней. Средний коэффициент накопления бемпедоевой кислоты был приблизительно в 2,3 раза больше.

Одновременный прием пищи не влиял на биодоступность бемпедоевой кислоты при приеме внутрь. Пища замедляет скорость всасывания бемпедоевой кислоты; константа скорости абсорбции бемпедоевой кислоты с пищей составляет 0,32/ч.

Распределение

Кажущийся объем распределения бемпедоевой кислоты — 18 л. Связь с белками плазмы бемпедоевой кислоты, её глюкуронида и её активного метаболита ESP₁₅₂₂₈ — 99,3%, 98,8% и 99,2%, соответственно. Бемпедоевая кислота не проникает в эритроциты.

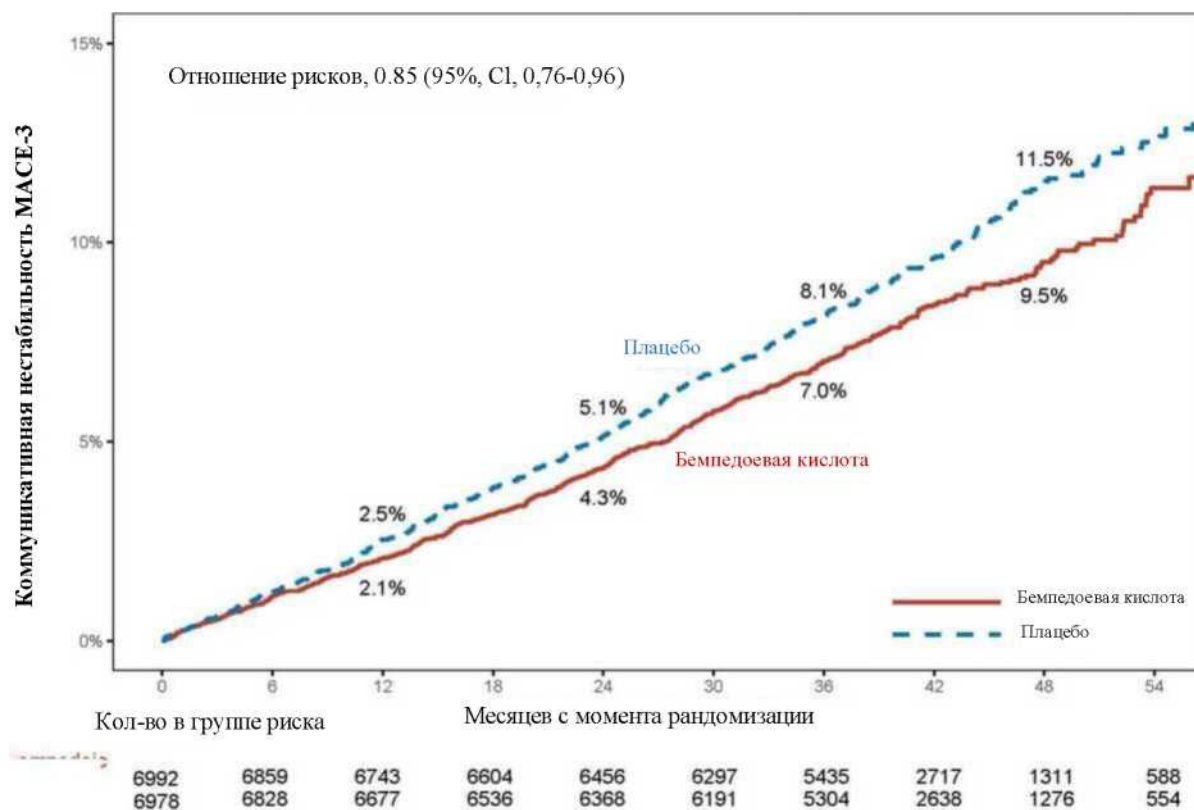
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)



МАСЕ = тяжёлое сердечно-сосудистое нежелательное явление

а. р-значение основано на проверке по логранговому критерию.

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



Биотрансформация

Исследования метаболического взаимодействия *in vitro* позволяют предположить, что бемпедоевая кислота, а также её активный метаболит и формы глюкуронида не метаболизируются, не ингибируют и не индуцируют ферменты цитохрома P₄₅₀.

Основным путем выведения бемпедоевой кислоты является метаболизм до ацилглюкуронида. Бемпедоевая кислота также обратимо превращается в активный метаболит (ESP₁₅₂₂₈) на основании активности альдокеторедуктазы, наблюдаемой *in vitro* в печени человека. Среднее соотношение AUC метаболита/исходного лекарственного средства в плазме крови для ESP₁₅₂₂₈ после введения повторной дозы составляло 18% и оставалось постоянным с течением времени. Оба соединения превращаются в неактивные глюкуронидные конъюгаты *in vitro* с помощью изофермента UGT2B7. Бемпедоевая кислота, ESP₁₅₂₂₈ и их соответствующие конъюгированные формы были обнаружены в плазме крови, при этом бемпедоевая кислота составляла большую часть (46%) от AUC₀₋₄₈, а её глюкуронид был следующим по распространенности (30%). ESP₁₅₂₂₈ и его глюкуронид составляли 10% и 11% от AUC₀₋₄₈ в плазме крови, 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. Основываясь на фармакологической активности и фармакокинетических свойствах ESP₁₅₂₂₈, вероятно, он незначительно влияет на общее действие бемпедоевой кислоты.

Элиминация

Равновесный клиренс бемпедоевой кислоты, определённый в ходе анализа популяционной фармакокинетики у пациентов с гиперхолестеринемией, составил 12,1 мл/мин после приёма 1 раз в сутки; почечный клиренс неизменной бемпедоевой кислоты составляет менее 2% от общего клиренса. Средний (SD) период полувыведения бемпедоевой кислоты у человека составлял 19 ч (10) в стационарном состоянии.

После однократного перорального приёма 240 мг бемпедоевой кислоты (в 1,3 раза больше утвержденной рекомендуемой дозы) 62,1% от общей дозы (бемпедоевая кислота и её метаболиты) выводится с мочой, главным образом в виде ацилглюкуронидного конъюгата бемпедоевой кислоты, и 25,4% было обнаружено в фекалиях. Менее 5% введённой дозы выводилось в виде неизменной бемпедоевой кислоты вместе с фекалиями и мочой.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику бемпедоевой кислоты оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе, проведенном на основе объединенных данных всех клинических испытаний (n=2261) для оценки функции почек по AUC бемпедоевой кислоты в стационарном состоянии, и в фармакокинетическом исследовании однократной дозы у субъектов с различной степенью почечной функции. 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 раза (90% прогнозируемый интервал (PI): 1,3, 1,4) и в 1,9 раза (90% PI: 1,7, 2), соответственно (см. раздел 4.4.).

Информация о пациентах с тяжёлой почечной недостаточностью ограничена; в исследовании с однократным приёмом бемпедоевой кислоты AUC увеличивалась в 2,4 раза у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (n=5) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Клинические исследования бемпедоевой кислоты не включали пациентов, находящихся на диализе (см. раздел 4.4.).

Печёночная недостаточность

Фармакокинетику бемпедоевой кислоты и её метаболита (ESP₁₅₂₂₈) изучали у пациентов с нормальной функцией печени, а также с лёгкой или умеренной печёночной недостаточностью (классы А или В по классификации Чайлд-Пью) после однократного приёма (n=8/группа). 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 нарушением функции печени лёгкой степени и на 14% и 16%, соответственно, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Ожидается, что это не приводит к снижению эффективности лечения. Таким образом, у пациентов с нарушением функции печени лёгкой или средней степени тяжести коррекции дозы бемпедоевой кислоты не требуется.

Применение бемпедоевой кислоты у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось.

Другие особые группы населения

На фармакокинетику бемпедоевой кислоты не влияли возраст, пол или раса. Масса тела была статистически значимой ковариатой. Самый низкий квартиль массы тела (<73 кг) сопровождался большей AUC примерно на 30%. Увеличение экспозиции не было клинически значимым, и корректировка дозы в зависимости от массы тела не требуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Стандартный набор исследований генотоксичности не выявил какого-либо мутагенного или кластогенного потенциала бемпедоевой кислоты. В исследованиях канцерогенности на грызунах в течение всей жизни бемпедоевая кислота увеличивала частоту гепатоцеллюлярных опухолей и фолликулярных опухолей щитовидной железы у самцов крыс и гепатоцеллюлярных опухолей у самцов мышей. Поскольку это распространённые опухоли, наблюдаемые в биоанализах на грызунах в течение всей жизни, а механизм онкогенеза является вторичным по отношению к специфичной для грызунов активации PPAR-альфа, считается, что эти опухоли не представляют риска для человека.

Увеличение массы печени и гепатоцеллюлярная гипертрофия наблюдались только у крыс и частично исчезали после 1-месячного восстановления при дозе ≥ 30 мг/кг/сут или в 4 раза больше, чем у людей при дозе 180 мг. У обоих видов в переносимых дозах наблюдались обратимые неблагоприятные изменения лабораторных параметров, свидетельствующие об этих печёночных эффектах, снижение показателей эритроцитов и коагуляции, а также повышение азота мочевины и креатинина. Дозы, не вызывающие видимых нежелательных явлений (NOAEL) в исследованиях многократного введения, составляли 10 мг/кг/сут и 60 мг/кг/сут, связанные с экспозицией ниже и в 15 раз выше экспозиции у человека при дозе 180 мг у крыс и обезьян соответственно. Бемпедоевая кислота не оказывала тератогенного или токсического воздействия на эмбрионы или плоды у беременных кроликов в дозах до 80 мг/кг/сут или в 12 раз превышала системное воздействие на человека при дозе 180 мг. Беременные крысы, которым вводили бемпедоевую кислоту в дозах 10, 30 и 60 мг/кг/сут во время органогенеза, имели снижение числа жизнеспособных плодов и снижение массы тела плода при дозе ≥ 30 мг/кг/сут, что в 4 раза превышало системное воздействие у людей при дозе 180 мг. Повышенная частота нарушений скелета плода (сгибание лопатки и рёбер) наблюдалась при всех дозах при воздействии ниже системного воздействия у человека при дозе 180 мг. В исследовании пренатального и постнатального развития беременным крысам вводили бемпедоевую кислоту в дозах 5, 10, 20 и 30 мг/кг/сут на протяжении всей беременности и лактации, наблюдалось неблагоприятное воздействие на материнский организм

при дозах ≥ 20 мг/кг/сут и снижение количества живых детёнышей и выживаемость детёнышей, рост и обучение детёнышей и память при дозе ≥ 10 мг/кг/сут, при воздействии на мать при дозе 10 мг/кг/сут, меньше, чем при воздействии на человека при дозе 180 мг.

Нет данных о влиянии бемпедоевой кислоты на фертильность человека. Введение бемпедоевой кислоты самцам и самкам крыс до спаривания и в течение 7-го дня беременности у самок приводило к изменениям эстральной цикличности, уменьшению количества желтых тел и имплантатов при дозе ≥ 30 мг/кг/сут без влияния на фертильность самцов или самок или параметры спермы при дозе 60 мг/кг/сут (в 4 и 9 раз превышает системное воздействие у человека при дозе 180 мг, соответственно).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Оболочка:

поливиниловый спирт,
титана диоксид (E171),
тальк,
макрогол.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 28, 30 или 90 таблеток помещают в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) для лекарственных средств с завинчивающейся или защёлкивающейся крышкой из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП). Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

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

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя 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

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком для сбора сообщений о нежелательных реакциях: +7 (495) 984-28-47

e-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007155)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

08.10.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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