

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бемпидокса, 180 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: бемпедоевая кислота.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 180 мг бемпедоевой кислоты.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с тиснением «D1» на одной стороне и гладкие с другой стороны, без видимых дефектов. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия

Препарат Бемпидокса 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 Бемпидокса показан к применению у взрослых пациентов с установленным или

высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза для уменьшения сердечно-сосудистого риска за счет 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 Бемпидокса составляет 180 мг 1 раз в день.

##### *Сопутствующая терапия симвастатином*

При одновременном приеме препарата Бемпидокса с симвастатином суточная доза последнего должна быть, как правило, ограничена 20 мг в день (или 40 мг в день для пациентов с тяжелой 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 легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется. Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности бемпидоевой кислоты у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ]  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. При применении бемпидоевой 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 легкой или средней степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью) не требуется. Данные о применении у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствуют. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью следует периодически осуществлять функциональные тесты печени (см. раздел 4.4.).

##### Дети

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

##### Способ применения

Внутрь, таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая. Препарат Бемпидокса можно принимать независимо от приема пищи.

#### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к бемпидоевой кислоте или к любому из вспомогательных

веществ, перечисленных в разделе 6.1.;

- беременность (см. раздел 4.6.);
- лактация (см. раздел 4.6.);
- совместное применение с симвастатином, принимаемым 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 приеме (см. раздел 4.8.). Пациентов, получающих бемпедоевую кислоту 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 нее, 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 о 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 прием бемпедоевой кислоты. Если развитие миопатии подтверждается повышением активности креатинфосфокиназы (КФК), превышающим верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 10 раз, следует немедленно прекратить прием 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 мочевой кислоты в сыворотке крови

Бемпедоевая кислота может повышать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови из-за ингибирования транспортера органических анионов (ОАТ) в почечных канальцах и может вызывать (усугублять) гиперурикемию, обуславливающую обострение подагры у пациентов с подагрой в анамнезе, или ускорять ее 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 тяжелой почечной

недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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.

#### Печеночная недостаточность

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

#### Контрацепция

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время приема бемпедоевой кислоты (см. раздел 4.6.). Женщинам следует рекомендовать прекратить ее прием, если они планируют беременность.

#### Вспомогательные вещества

##### *Лактоза*

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

##### *Натрий*

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Влияние других лекарственных препаратов на бемпедоевую кислоту

##### *Взаимодействия, опосредованные транспортером*

Исследования взаимодействия лекарственных препаратов *in vitro* показывают, что бемпедоевая кислота, а также ее активный метаболит и глюкуроновое производное не являются субстратами обычно описываемых транспортеров лекарственных препаратов, за исключением глюкуронида бемпедоевой кислоты, который является субстратом ОАТ<sub>3</sub>.

##### *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 (ESP<sub>15228</sub>). 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 приема 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 приеме с бемпедоевой кислотой, назначаемой в дозе 240 мг (см. раздел 4.8.).

#### Взаимодействия лекарственных препаратов, опосредованные транспортерами

Бемпедоевая кислота и ее глюкуронид в клинически значимых концентрациях слабо ингибируют OATP1B1 и OATP1B3. Одновременное применение бемпедоевой кислоты с лекарственными препаратами, которые являются субстратами OATP1B1 или OATP1B3, 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* OAT<sub>2</sub>, что может быть механизмом, ответственным за незначительное повышение уровня креатинина и мочевой кислоты в сыворотке (см. раздел 4.8.). Ингибирование OAT<sub>2</sub> бемпедоевой кислотой также может потенциально повышать концентрацию в плазме крови лекарственных средств, являющихся субстратами OAT<sub>2</sub>. Бемпедоевая кислота в клинически значимых концентрациях также может слабо ингибировать OAT<sub>3</sub>.

#### 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 OATP1B1, что приводит к уменьшению поглощения печенью и, как следствие, к снижению элиминации эзетимиба глюкуронида. Рост AUC и  $C_{max}$  для эзетимиба был 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 на 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.), ее прием 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 ее метаболиты в грудное молоко у

человека. Из-за риска развития серьезных нежелательных реакций у детей, получающих грудное молоко, женщины, принимающие бемпедоевую кислоту, 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**

Бемпедоевая кислота 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 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 нежелательными 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 приема пациентами бемпедоевой кислоты (в сравнении с плацебо): мышечные спазмы (0,7 % – прием бемпедоевой кислоты, 0,3 % – плацебо), диарея (0,5 % и  $< 0,1$  % соответственно), боли в конечностях (0,4 % и 0 % соответственно) и тошнота (0,3 % и 0,2 % соответственно); различия между бемпедоевой кислотой и плацебо не были значительными.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные 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.

Частота определяется следующим образом:

очень частые ( $\geq 1/10$ ),

частые ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ),

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

редкие ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1000$ ),

очень редкие ( $< 1/10\ 000$ ),

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 |



| Системно-органный класс                                         | Нежелательные реакции                                           | Частота |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------|
| Нарушения метаболизма и питания                                 | подагра                                                         | часто   |
|                                                                 | гиперурикемия <sup>a</sup>                                      | часто   |
|                                                                 | снижение веса <sup>b</sup>                                      | часто   |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | повышение активности АСТ                                        | часто   |
|                                                                 | повышение активности АЛТ                                        | нечасто |
|                                                                 | повышение результатов функционального теста печени <sup>c</sup> | 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 |

Примечания:

<sup>a</sup> Гиперурикемия включает повышенное содержание мочевой кислоты и ее солей (уратов) в крови.

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

<sup>c</sup> Функциональные тесты печени (печеночная панель) – протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, альбумин, билирубин (прямой и непрямой).

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Повышение активности печеночных ферментов*

При приеме бемпедоевой кислоты сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз (АСТ и/или АЛТ). В контролируемых клинических исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы частота повышения ( $\geq 3 \times \text{ВГН}$ ) активности печеночных 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 ОАТ<sub>2</sub> в почечных канальцах (см. раздел 4.5.). В объединенных 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 приеме бемпедоевой кислоты на 12-й неделе. Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови обычно происходило в течение первых 4 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 мкмоль/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 (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 объединенных 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 уровня 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 приеме бемпедоевой кислоты в исследовании CLEAR Outcomes.

Наблюдаемое повышение уровня креатинина в сыворотке крови может быть связано с ингибированием бемпедоевой кислотой OAT<sub>2</sub>-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 расчетного клиренса креатинина у пациентов, получающих бемпедоевую кислоту, особенно у пациентов, получающих лекарственные препараты, применение которых требует контроля расчетного клиренса креатинина, а также пациентов с заболеваниями почек.

#### *Снижение уровня гемоглобина*

В клинических исследованиях бемпедоевой кислоты наблюдалось снижение уровня гемоглобина. В объединенных плацебо-контролируемых исследованиях первичной гиперлипидемии III фазы снижение уровня гемоглобина от исходного уровня  $\geq 20$  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 недель лечения и возвращалось к исходному значению 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 4141 пациент (59 %), получавшие бемпедоевую кислоту, были старше 65 лет и 1066 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

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)



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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz), [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

Дозы до 240 мг/сутки (в 1,3 раза выше рекомендуемой дозы) применялись в клинических исследованиях без каких-либо доказательств дозозимитирующей 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-цитратлиазы), подавляющий синтез ХС и снижающий ХС-ЛПНП путем 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 счет 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-не-ЛПВП), 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 еще не определено.

Эффективность бемпедоевой кислоты изучалась в 4 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 приема бемпедоевой кислоты. Все пациенты получали бемпедоевую кислоту в дозе 180 мг или плацебо перорально 1 раз в сутки. В 2 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 приема 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/сутки 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 кислотой 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 <sup>а</sup>    | 498                             | 253               | 1488                             | 742               |
| LS среднее              | -15,1                           | 2,4               | -16,5                            | 1,6               |
| ХС-не-ЛПВП <sup>а</sup> | 498                             | 253               | 1488                             | 742               |
| LS среднее              | -10,8                           | 2,3               | -11,9                            | 1,5               |
| апо-В <sup>а</sup>      | 479                             | 245               | 1485                             | 736               |
| LS среднее              | -9,3                            | 3,7               | -8,6                             | 3,3               |
| ОХ <sup>а</sup>         | 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.

<sup>а</sup> 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 приема 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  $\geq 65$  лет; 61 % были женщинами, 89 % – белыми, 8 % – чернокожими, 2 % – азиатами и 1 % – представителями других рас. 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  $\geq 65$  лет, 56 % были женщинами, 89 % – белыми, 8 % – чернокожими, 2 % – азиатами и 1 % – представителями других рас. 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 кислотой по сравнению с плацебо у пациентов с непереносимостью статинов – среднее процентное изменение от исходного уровня к 12-й неделе

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

<sup>a</sup> 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 исследованиях максимальное снижение ХС-ЛПНП наблюдалось уже на 4-й 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 13 970 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 приема 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 %), курение (22 %), рСКФ < 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> (21 %), и средний индекс массы тела составил 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 139 мг/дл (3,6 ммоль/л). Исходно 41 % пациентов принимали хотя бы одну липид-модифицирующую 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 серьезных 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, прием статинов, прием 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 бемпедоевой кислоты на основные сердечно-сосудистые события

| Конечная точка                                                                                                      | Бемпедоевая<br>кислота n = 6992 | Плацебо<br>n = 6978 | Бемпедоевая<br>кислота vs плацебо                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | n (%)                           | n (%)               | Коэффициент<br>риска <sup>a</sup> (95 % ДИ)<br>p-значение <sup>b</sup> |
| <b>Первичная составная конечная точка</b>                                                                           |                                 |                     |                                                                        |
| Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация (МАСЕ-4) | 819 (11,7)                      | 927 (13,3)          | 0,87 (0,79, 0,96)<br>0,0037                                            |
| <b>Компоненты первичной конечной точки</b>                                                                          |                                 |                     |                                                                        |
| 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)                                                      |
| <b>Ключевые вторичные конечные точки</b>                                                                            |                                 |                     |                                                                        |
| Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт (МАСЕ-3)                              | 575 (8,2)                       | 663 (9,5)           | 0,85 (0,76, 0,96)<br>0,0058                                            |

| Конечная точка                           | Бемпедовая<br>кислота n = 6992 | Плацебо<br>n = 6978 | Бемпедовая<br>кислота vs плацебо                                       |
|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                          | n (%)                          | n (%)               | Коэффициент<br>риска <sup>a</sup> (95 % ДИ)<br>p-значение <sup>b</sup> |
| Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда | 261 (3,7)                      | 334 (4,8)           | 0,77 (0,66, 0,91)<br>0,0016                                            |
| Коронарная реваскуляризация              | 435 (6,2)                      | 529 (7,6)           | 0,81 (0,72, 0,92)<br>0,0013                                            |
| Фатальный и несмертельный инсульт        | 135 (1,9)                      | 158 (2,3)           | 0,85 (0,67, 1,07)<br>НД                                                |

ДИ = доверительный интервал; НД = недостоверно

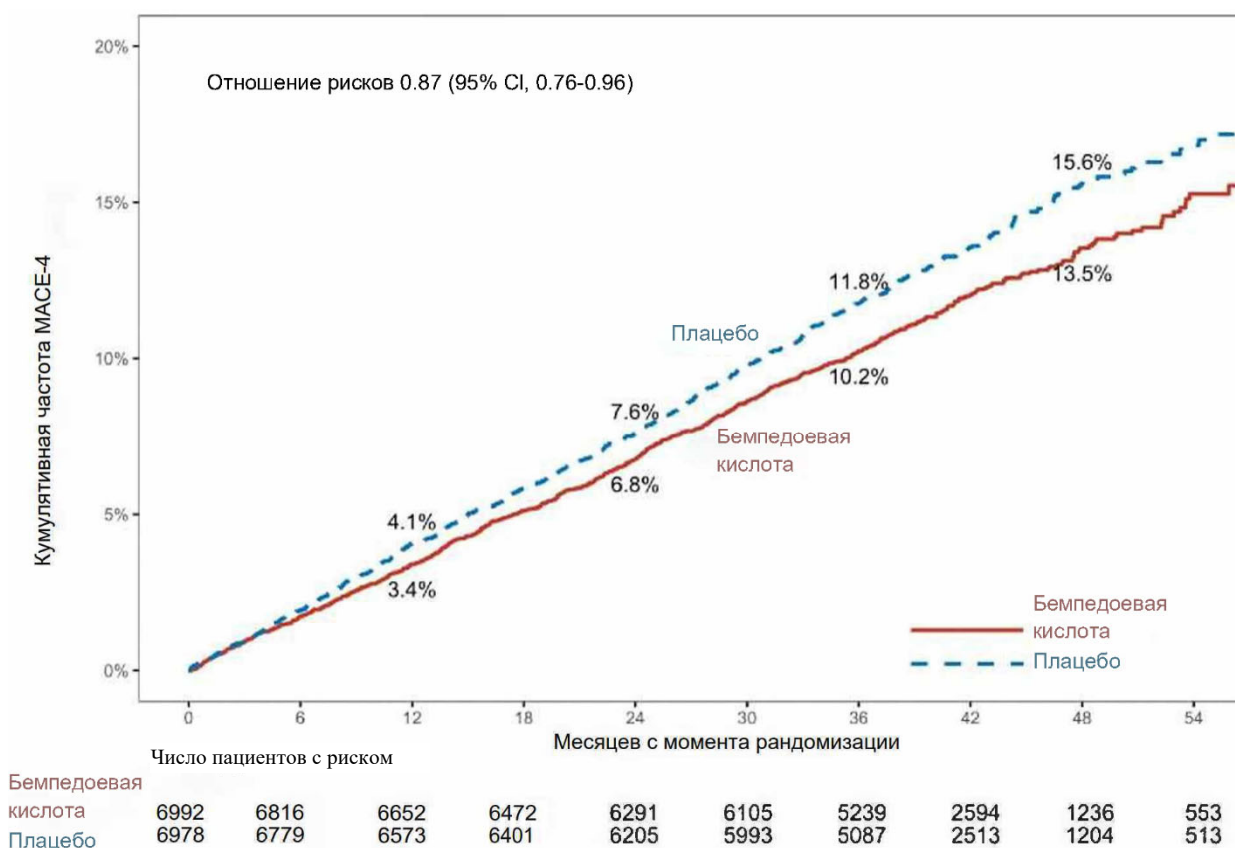
а. Отношение рисков и соответствующий 95 % ДИ были основаны на модели пропорционального риска Кокса, подходящей к лечению в качестве объясняющей переменной.

б. Значение p было основано на логарифмическом тесте.

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

Оценки Каплана-Мейера кумулятивной заболеваемости по конечным точкам МАСЕ-4 и МАСЕ-3 представлены на рисунках 1 и 2 ниже.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера для времени до первого возникновения МАСЕ-4

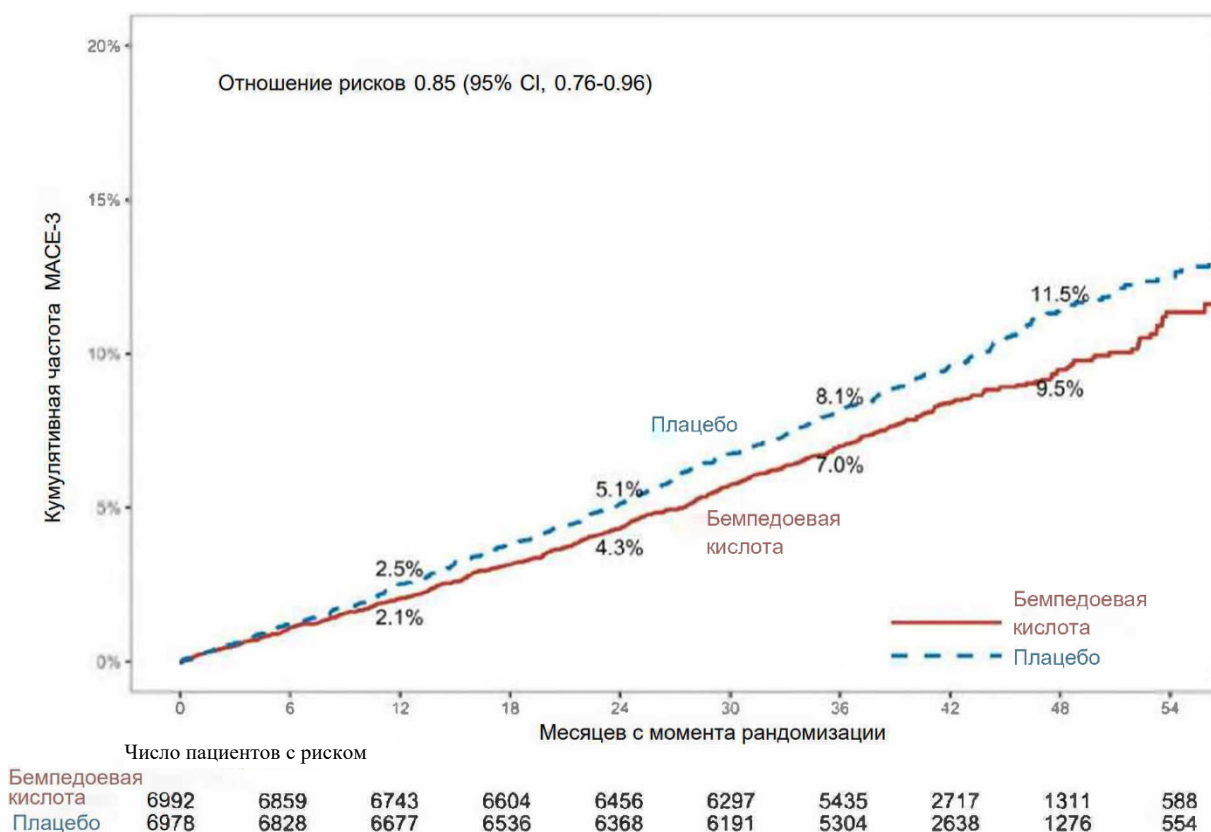


Примечания:

МАСЕ = тяжелое сердечно-сосудистое нежелательное явление;

МАСЕ-4 определялось как время до первого наступления комбинированной конечной точки – смерти от ЗССС, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации.

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



Примечания:

MACE = тяжелое сердечно-сосудистое нежелательное явление;

MACE-3 определялось как время до первого наступления комбинированной конечной точки – смерти от ЗССС, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта.

## 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 часа 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, ее глюкуронида и ее активного метаболита ESP15228 – 99,3 %, 98,8 % и 99,2 % соответственно. Бемпедоевая кислота не проникает в эритроциты.

### Биотрансформация

Исследования метаболического взаимодействия *in vitro* позволяют предположить, что бемпедоевая кислота, а также ее 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 AUC<sub>0-48</sub>, а ее глюкуронид был следующим по распространенности (30 %). ESP15228 и его глюкуронид составляли 10 % и 11 % от AUC<sub>0-48</sub> в плазме крови соответственно.

Равновесные C<sub>max</sub> 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, определенный в ходе анализа популяционной фармакокинетики у пациентов с гиперхолестеринемией, составил 12,1 мл/мин после приема 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 (10) часов в стационарном состоянии.

После однократного перорального приема 240 мг бемпедоевой кислоты (в 1,3 раза больше утвержденной рекомендуемой дозы) 62,1 % от общей дозы (бемпедоевая кислота и ее метаболиты) выводится с мочой, главным образом в виде ацилглюкуронидного конъюгата бемпедоевой кислоты, и 25,4 % было обнаружено в фекалиях. Менее 5 % введенной 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 легкой 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, 2,0) соответственно (см. раздел 4.4.).

Информация о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью ограничена; в исследовании с однократным приемом AUC бемпедоевой кислоты увеличивалась в 2,4 раза у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 5) по сравнению с пациентами с

нормальной функцией почек. Клинические исследования бемпедоевой кислоты не включали пациентов, находящихся на диализе (см. раздел 4.4.).

#### Печеночная недостаточность

Фармакокинетику бемпедоевой кислоты и ее метаболита (ESP<sub>15228</sub>) изучали у пациентов с нормальной функцией печени, а также с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (классы А или В по классификации Чайлда-Пью) после однократного приема ( $n = 8/\text{группа}$ ). По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени средние значения  $C_{\text{max}}$  и AUC бемпедоевой кислоты были снижены на 11 % и 22 % соответственно у пациентов с нарушением функции печени легкой 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 легкой или средней степени тяжести коррекция дозы бемпедоевой кислоты не требуется.

Применение бемпедоевой кислоты у пациентов с тяжелой печеночной 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 ( $< 73 \text{ кг}$ ) 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 распространенные 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  $\geq 30 \text{ мг/кг/сутки}$  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 печеночных 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/сутки и 60 мг/кг/сутки, 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/сутки 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/сутки во время органогенеза, имели снижение числа жизнеспособных плодов и снижение массы тела плода при дозе  $\geq 30 \text{ мг/кг/сутки}$ , что в 4 раза превышало системное воздействие у людей при дозе 180 мг. Повышенная частота нарушений скелета плода (сгибание лопатки и ребер) 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/сутки на



протяжении всей беременности и лактации; наблюдалось неблагоприятное воздействие на материнский организм при дозах  $\geq 20$  мг/кг/сутки, снижение количества живых детенышей и выживаемость детенышей; рост и обучение детенышей и память при дозе  $\geq 10$  мг/кг/сутки, при воздействии на мать при дозе 10 мг/кг/сутки, 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  $\geq 30$  мг/кг/сутки без влияния на фертильность самцов или самок или параметры спермы при дозе 60 мг/кг/сутки (в 4 и 9 раз превышает системное воздействие у человека при дозе 180 мг соответственно).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101)

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Гидроксипропилцеллюлоза (Гипролоза)

Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102)

Магния алюмометасиликат (тип 1А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай II прозрачный 85F590008

*Состав пленочной оболочки Опадрай II прозрачный 85F590008:*

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Тальк

Макрогол/ПЭГ

### **6.2. Несовместимость**

Неприменимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в поливинилхлорид (ПВХ)/алюминиевом блистере. По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

### **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**

Индия

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. / Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

8-2-337, Роад № 3, Банжара Хиллс, Хайдерабад, Телангана-500034 / 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana-500034

Телефон: +91 40 4900 2900

Факс: +91 40 4900 2999

Электронная почта: [mail@drreddys.com](mailto:mail@drreddys.com)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

Телефон: +7 (495) 795-39-39

Электронная почта: [adverse@drreddys.com](mailto:adverse@drreddys.com)

Республика Беларусь

Представительство компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» (Республика Индия) в Республике Беларусь

220035, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, офис 22, 53

Телефон: +375 17 336-17-24, 26, 28

Электронная почта: [adverse@drreddys.com](mailto:adverse@drreddys.com)

Республика Казахстан

ТОО «Др Реддис Лабораторис Казахстан»

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 28В, офис 905

Телефон: +7 (727) 313 25 10, +7 701 757 19 56

Электронная почта: [pharmacovigilance.kz@drreddys.com](mailto:pharmacovigilance.kz@drreddys.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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