

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эземирт, 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эзетимиб.

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

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.

Таблетки круглые плоскоцилиндрические, белого или почти белого цвета, с фаской с двух сторон.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Первичная гиперхолестеринемия

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

Препарат Эземирт в комбинации с фенофибратом в дополнение к диете показан для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, апо-В и ХС не-ЛПВП у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией (см. раздел 4.2.).

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

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

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

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

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

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

Гомозиготная сидостеролемиа (фитостеролемиа)

Препарат Эземирт показан для снижения повышенной концентрации сидостерола и кампестерола у пациентов с гомозиготной семейной сидостеролемией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Применение у пациентов с первичной гиперхолестеринемией

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

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца

Комбинированная терапия со статинами

Для дополнительного снижения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС препарат Эземирт может применяться со статином с доказанным эффектом по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

При комбинированной терапии с секвестрантами желчных кислот

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Монотерапия

Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.).

Комбинированная терапия с симвастатином

Для пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 60 мл/мин/1,73 м²) подбор дозы препарата Эземирт или симвастатина не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² препарат Эземирт назначается в дозе 10 мг и симвастатин в дозе 20 мг 1 раз в сутки вечером. У данных пациентов применение симвастатина в более высокой дозе должно тщательно контролироваться (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) подбор дозы препарата не требуется. Применение препарата Эземирт не рекомендуется пациентам с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени (см. разделы 4.4., 5.2.).

Дети

Для детей и подростков от 6 лет коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.). Безопасность и эффективность препарата Эземирт у детей в возрасте до 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Эзетимиб не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью, см. разделы 4.2., 5.2.).
- Детский возраст до 6 лет.
- При назначении эзетимиба одновременно со статином или фенофибратом необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

Ферменты печени

В контролируемых клинических исследованиях с одновременным применением эзетимиба и статина у пациентов наблюдались последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше верхней границы нормы (ВГН)). Если эзетимиб назначается в комбинации со статином, контроль функции печени следует проводить в начале лечения и далее в соответствии с рекомендациями для данного статина (см. раздел 4.8.).

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 18144 пациента с ИБС были рандомизированы и принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг ежедневно (n = 9067) или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (n = 9077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3 % в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. раздел 4.8.).

В контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН) составила 0,7 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и 0,6 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

Скелетная мускулатура

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

В пострегистрационном периоде применения эзетимиба были получены сообщения о случаях развития миопатии и рабдомиолиза независимо от причины их развития.

Большинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины до начала приема эзетимиба. Тем не менее, очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении эзетимиба в монотерапии и при одновременном применении эзетимиба и лекарственных препаратов, применение которых, как известно, ассоциировано с повышенным риском развития рабдомиолиза.

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

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 18144 пациента с ИБС были рандомизированы и принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг ежедневно (n = 9067) или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (n = 9077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота развития миопатии составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек (см. раздел 4.8.).

В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) ежедневно, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

Печеночная недостаточность

Поскольку последствия увеличенного значения площади под кривой «концентрация-

время» (AUC) суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. разделы 4.3., 5.2.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами (за исключением фенофибрата) не установлена. Одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Фенофибрат

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с эзетимибом, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, необходимо провести исследования желчного пузыря и назначить альтернативную липидснижающую терапию (см. разделы 4.5., 4.8.).

Циклоспорин

При назначении эзетимиба пациентам, принимающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. Необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови при одновременном применении эзетимиба и циклоспорина (см. раздел 4.5.).

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении эзетимиба с непрямymi антикоагулянтами, включая варфарин или флуиндион, необходимо контролировать значения показателя Международного Нормализованного Отношения (МНО) (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

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

Препарат Эземирт содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит натрия.

Дети

Безопасность и эффективность эзетимиба у детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной гиперхолестеринемией были изучены в контролируемом клиническом исследовании длительностью 12 недель. Профиль нежелательных явлений у детей, получавших эзетимиб, был сопоставим с профилем нежелательных явлений у взрослых пациентов, получавших эзетимиб. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревание мальчиков или девочек. Однако воздействия эзетимиба на рост и половое созревание не были изучены при лечении длительностью более 12 недель (см. разделы 4.2., 4.8.).

Безопасность и эффективность эзетимиба, принимаемого одновременно с симвастатином, у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были изучены в контролируемом клиническом исследовании у мальчиков-подростков и девочек, которые были как минимум один год после менархе. Профиль нежелательных явлений у подростков, получавших эзетимиб и до 40 мг/сут симвастатина, был сопоставим с профилем нежелательных явлений у взрослых пациентов, получавших эзетимиб и симвастатин. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревание у мальчиков или девочек подростков или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девочек (см. разделы 4.2., 4.8.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Антациды

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

Колестирамин

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

Циклоспорин

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с клиренсом креатинина (КК) более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью

(СКФ 13,2 мл/мин/1,73 м²), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7 день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15 % (от снижения на 10 % до увеличения на 51 %) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии (см. раздел 4.4.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях (см. раздел 4.8.). Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение холестерина (ХС) с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчи. Хотя значение этих данных для человека пока неизвестно, одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) до получения дополнительных данных по результатам 13 клинических исследований не рекомендуется. Одновременный прием эзетимиба и фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно, однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Статины

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

Непрямые антикоагулянты

Одновременное применение эзетимиба в дозе 10 мг 1 раз в сутки и варфарина не оказывало значимого влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев. В пострегистрационном периоде были получены сообщения об увеличении МНО у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом. Данные пациенты также принимали другие лекарственные средства (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных

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

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

При одновременном применении эзетимиба и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Лактация

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

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

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении эзетимиба, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях длительностью до 112 недель, в которых пациенты принимали эзетимиб в дозе 10 мг в сутки в монотерапии (n = 2396), одновременно со статином (n = 11308) или одновременно с фенофибратом (n = 185), эзетимиб показал хорошую переносимость. Нежелательные реакции обычно были легкими и преходящими; общая частота нежелательных реакций и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными реакциями при приеме эзетимиба были сопоставимы с данными показателями при приеме плацебо.

Следующие частые или нечастые нежелательные реакции наблюдались при приеме эзетимиба в монотерапии (n = 2396) с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме плацебо (n = 1159), или при одновременном приеме эзетимиба со статином

(n = 11308) с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме статины в монотерапии (n = 9361).

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

При приеме эзетимиба в монотерапии

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – снижение аппетита.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – боль в животе, диарея, метеоризм; нечасто – диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – артралгия, мышечные спазмы, боль в шее.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – утомляемость; нечасто – боль в груди, боль.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности КФК сыворотки крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, нарушение показателей функции печени.

При приеме эзетимиба одновременно со статином

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – сухость слизистой оболочки рта, гастрит.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – парестезии.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – миалгия; нечасто – боль в спине, мышечная слабость, боль в конечности.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – астения, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности АЛТ и/или АСТ.

При приеме эзетимиба одновременно с фенофибратом

Желудочно-кишечные нарушения: часто – боль в животе.

Пострегистрационные наблюдения

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

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

Психические нарушения: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезии.

Желудочно-кишечные нарушения: панкреатит, запор.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия, миопатия/рабдомиолиз (см. раздел 4.4.).

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения.

Описание отдельных нежелательных реакций

При приеме эзетимиба одновременно с фенофибратом

В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании длительностью до 1 года с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота последовательных клинически значимых повышений (более чем в 3 раза выше ВГН) активности «печеночных» трансаминаз сыворотки крови составила 4,5 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 2,7 % в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом. Частота холецистэктомии составила 0,6 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7 % в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом (см. раздел 4.4.). Не наблюдалось повышения активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) ни в одной из групп лечения в данном исследовании.

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях частота последовательных клинически значимых повышений активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (активность АЛТ и/или АСТ в 3 или более раз превышающая ВГН) была сопоставима при применении эзетимиба в монотерапии (0,5 %) и при приеме плацебо (0,3 %). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови составила 1,3 % у пациентов, принимавших эзетимиб одновременно со статином, и 0,4 % у пациентов, принимавших статины в монотерапии. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не

сопровождалось развитием холестаза и возвращалось на исходный уровень как при продолжении лечения, так и после отмены препарата.

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

Прочие особые популяции

Пациенты с ишемической болезнью сердца

В клиническом исследовании IMPROVE-IT (исследовании снижения риска развития сердечно-сосудистых событий) 18144 пациента с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг (n = 9067; из которых 6 % пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг + 10 мг) или симвастатин в дозе 40 мг (n = 9077; из которых 27 % пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг). Профиль безопасности препаратов в двух группах был сходным за весь период наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных явлений составила 10,6 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 10,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин. Частота развития миопатии составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек. Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3 % в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. раздел 4.4.). Нежелательные явления со стороны желчного пузыря наблюдались у 3,1 % пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб и 3,5 % пациентов, принимавших симвастатин. Частота госпитализации с холецистэктомией была 1,5 % в обеих группах. Рак (определялся как любое новое злокачественное новообразование) диагностировался в течение исследования у 9,4 % пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 9,5 % пациентов, принимавших симвастатин.

Пациенты с хронической болезнью почек

В клиническом исследовании SHARP (исследование кардио- и нефропротективного действия) с участием 4650 пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и 4620 пациентов, принимавших плацебо, профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 4,9 года). В данном клиническом исследовании регистрировались только серьезные нежелательные явления и прекращение приема препарата по причине развития нежелательных явлений. Частота прекращения приема препарата была сопоставима в обеих группах (10,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9,8 % в группе пациентов, принимавших плацебо). Частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо. Последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) наблюдалось у 0,7 % пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и у 0,6 % пациентов, принимавших плацебо. В данном клиническом исследовании не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты таких нежелательных явлений, как злокачественные новообразования (9,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9,5 % в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

Дети

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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, строение 1

Тел.: +7 800 550 99 03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; другие гиполипидемические средства.

Код АТХ: C10AX09.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Эзетимиб эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных

станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick Cl-Like 1, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике холестерина и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1–2 часа, эзетимиба – через 4–12 часов. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически нерастворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых

и более молодых пациентов, принимавших эзетимиб. Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется.

Печеночная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение AUC суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью), чем у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании применения эзетимиба в дозе 10 мг в сутки с участием пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности (см. раздел 4.4.).

Почечная недостаточность

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

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

Пол

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Микrokристаллическая целлюлоза

Кроскармеллоза натрия

Повидон К 30

Натрия стеарилфумарат

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ или композиционного материала ОПА/Алю/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 или 300 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей силикагель. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок или по 1 флакону 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, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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