

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

Эзетимиб, 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 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской.

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

Препарат Эзетимиб показан к применению для лечения следующих состояний:

- *Первичная гиперхолестеринемия*

Эзетимиб 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.

Эзетимиб 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.

- *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний*

Эзетимиб, принимаемый в комбинации со статинами, показан для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация 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*

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

- *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Эзетимиб в комбинации со статинами 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)*

Эзетимиб показан в качестве дополнительной терапии к диете для 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 Эзетимиб.

Пациенты с первичной гиперхолестеринемией

Рекомендуемая доза препарата в 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 Эзетимиб.

Пациенты с ишемической болезнью сердца

Комбинированная терапия со статинами

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

При комбинированной терапии с секвестрантами желчных кислот

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек/хронической болезнью 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 эзетимиба или симвастатина не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² эзетимиб 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 пожилого возраста

Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется (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. Не рекомендуется применение препарата пациентам с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функций печени (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Для детей и подростков от 6 лет коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.).

Применение эзетимиба у детей в возрасте до 6 лет не рекомендовано по причине отсутствия данных по безопасности и эффективности.

Способ применения

Внутрь. Препарат применяют внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- При назначении эзетимиба одновременно со статином или фенофибратом необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов;
- Не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.4. и 5.2.);
- Детский возраст до 6 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эзетимиба с фибратами, циклоспорином и непрямые антикоагулянтами (включая варфарин и

флуиндион). Пациенты, одновременно принимающие эзетимиб и фенофибрат, должны знать о возможном риске развития заболеваний желчного пузыря.

Особые указания

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Эзетимиб. Если препарат Эзетимиб назначается в комбинации со статином или фенофибратом, следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению дополнительного препарата.

Ферменты печени

В клинических исследованиях с одновременным применением эзетимиба и статина у пациентов наблюдалось последовательное повышение активности «печеночных» трансаминаз (в 3 раза 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 пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг ежедневно или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (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 клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек (медиана периода наблюдения 4,9 года) частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раза 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 при монотерапии статином, однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других липидснижающих средств. В клинических исследованиях частота повышения активности креатининфосфокиназы (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 со статином 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 одновременно с эзетимибом. 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 вышеперечисленных симптомов и повышение активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) указывает на развитие миопатии.

В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг ежедневно или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (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. 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 увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной или 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 у пациента возможное развитие указанных выше заболеваний, необходимо провести исследования желчного пузыря и назначить альтернативную липидснижающую терапию (см. разделы 4.5. и 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. разделы 4.4. и 4.5.).

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении эзетимиба с непрмыми антикоагулянтами, включая варфарин, другие антикоагулянты кумаринового ряда или флуиндион, необходимо контролировать значения показателя МНО (международное нормализованное отношение) (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Дети

Безопасность и эффективность эзетимиба у детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или несемейной гиперхолестеринемией были изучены в клиническом исследовании длительностью 12 недель. Профиль побочных явлений у детей, получавших эзетимиб, был сопоставим с профилем побочных явлений у взрослых пациентов, также получавших терапию эзетимибом. В данном клиническом исследовании

не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревание мальчиков или девочек. Однако воздействие эзетимиба на рост и половое созревание не было изучено при лечении длительностью более 12 недель (см. разделы 4.2., 4.8., 5.1. и 5.2.). Безопасность и эффективность эзетимиба, принимаемого одновременно с симвастатином, у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были изучены в клиническом исследовании у мальчиков-подростков (стадия по Таннеру II или выше) и у девочек, у которых прошло не менее года после менархе. В данном клиническом исследовании, не наблюдалось явного влияния на рост или половое созревание у мальчиков и девочек-подростков, а также на продолжительность менструального цикла у девочек. Однако, влияние эзетимиба на рост и половое созревание в течение периода лечения более 33 недель не изучалось (см. разделы 4.2. и 4.8.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

- Система цитохрома P450

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 P-450 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. Одновременный прием циметидина с эзетимибом 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 (КК 13,2 мл/мин/1,73 м²), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, отмечалось 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 одновременно с циклоспорином в дозе 100 мг в сутки, 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, принимавших 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 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 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 Международного Нормализованного Отношения (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 (см. раздел 5.3.).

Препарат Эзетимиб следует назначать беременным только в случае крайней необходимости. Нет доступных клинических данных о применении эзетимиба во время беременности. В случае наступления беременности прием эзетимиба должен быть прекращен.

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

Лактация

Исследования на крысах показали, что эзетимиб выделяется с грудным молоком. Данных о выделении эзетимиба с грудным молоком у женщин нет.

Препарат Эзетимиб не следует использовать во время кормления грудью, 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, в которых пациенты принимали препарат эзетимиба в дозе 10 мг в сутки в монотерапии, одновременно со статином или одновременно с фенофибратом, препарат эзетимиба показал хорошую переносимость. Нежелательные реакции обычно были легкими и преходящими. Общая частота зарегистрированных

нежелательных реакций была аналогичной для эзетимиба и плацебо. Кроме того, частота прекращения приема эзетимиба по причине нежелательных реакций была аналогична частоте прекращения приема плацебо.

Резюме нежелательных реакций

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификации нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (определение частоты побочных явлений приводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

- *При приеме препарата 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 препарата эзетимиба одновременно со статином*

Нарушения со стороны нервной системы: часто — головная боль, нечасто — парестезия.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто — сухость слизистой оболочки рта, гастрит.

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 препарата эзетимиба одновременно с фенофибратом*

Желудочно-кишечные нарушения: часто — боль в животе.

В клиническом исследовании с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота последовательных клинически значимых повышений (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН)) активности «печеночных» трансаминаз сыворотки крови составила 4,5 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 2,7 % в группе пациентов, принимавших препарат эзетимиба одновременно с фенофибратом.

Частота холецистэктомии составила 0,6 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7 % в группе пациентов, принимавших препарат эзетимиба 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.

- *Пациенты с ишемической болезнью сердца*

В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг или симвастатин в дозе 40 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 миопатии составляла 0,2 % у пациентов, получавших эзетимиб/симвастатин, и 0,1 % у пациентов, получавших симвастатин, при этом миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или боль, сопровождающаяся повышением сывороточных показателей КК ≥ 10 раз ВГН или двумя последовательными повышениями КК ≥ 5 и <10 раз ВГН. Частота рабдомиолиза составляла 0,1 % для эзетимиба/симвастатина и 0,2 % для симвастатина, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или боль, сопровождающаяся повышением сывороточных показателей КК ≥ 10 раз ВГН с признаками поражения почек, ≥ 5 раз ВГН и <10 раз ВГН у пациентов при двух последовательных наблюдениях с признаками повреждения почек или КК $\geq 10\,000$ МЕ / л без признаков повреждения почек.

Частота последовательного повышения уровня трансаминаз ($\geq 3 \times$ ВГН) составляла 2,5 % для эзетимиба/симвастатина и 2,3 % для симвастатина (см. раздел 4.4.).

Нежелательные реакции, связанные с желчным пузырем, были зарегистрированы у 3,1 % по сравнению с 3,5 % пациентов, получавших эзетимиб/симвастатин и симвастатин, соответственно. Частота госпитализации по поводу холецистэктомии составила 1,5 % в обеих группах лечения.

Диагноз рака (определяемый как любое новое злокачественное новообразование) во время этого исследования составил 9,4 % против 9,5 %, соответственно.

- *Пациенты с хронической болезнью почек*

В клиническом исследовании кардио- и нефропротективного действия с участием пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и 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 серьезных 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) наблюдались у 0,7 % пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и у 0,6 % пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.4.). 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.

Лабораторные показатели

В 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 статин 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 (см. раздел 4.4.).

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

- *Дети и подростки от 6 до 17 лет*

В клиническом исследовании с участием детей (от 6 до 10 лет) с гетерозиготной семейной или несемейной гиперхолестеринемией профиль безопасности и переносимости эзетимиба был сопоставим с профилем у взрослых пациентов, получавших эзетимиб.

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

- *Пострегистрационные наблюдения*

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна — тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна — реакции гиперчувствительности, включающие анафилаксию, ангионевротический отек, кожную сыпь, крапивницу.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна — головокружение, парестезия, депрессия, головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна — боль в животе, тошнота, панкреатит, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна — повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит, холелитиаз, холецистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна — мультиформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: частота неизвестна — повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миопатия/рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения.

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных реакций, а в случае их возникновения нежелательные реакции 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, фармакодинамические эффекты

Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических средств, которые

селективно ингибируют абсорбцию ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике.

Препарат 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 C1-Like, 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 клиническом исследовании, в которое были включены пациенты 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 концентраций 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.

Препарат Эзетимиб можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у 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.

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;
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102);
Повидон К-30 (поливинилпирролидон К-30);
Натрия кроскармеллоза;
Карбоксиметилкрахмал натрия;
Натрия лаурилсульфат;
Магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или по 14, 28, 30, 60 или 90 таблеток во флаконе полимерном из полиэтилена низкого давления с натяжной крышкой с уплотняющим элементом и контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления или в банке полимерной из полиэтилена низкого давления с натяжной крышкой с уплотняющим элементом и контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок или по 1 флакону полимерному или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата (листком-вкладышем) в пачке 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

Россия

АО «Фармпроект»

192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А

Телефон: +7 (812) 331 93 10

Электронная почта: sales@pharmproject.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «Фармпроект»

192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А

Телефон: +7 (812) 331 93 10

Электронная почта: sales@pharmproject.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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