

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

Эзетимиб Канон, 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: кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

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

Лекарственный препарат Эзетимиб Канон в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) или в монотерапии в дополнение к диете показан для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также для повышения концентрации ХС ЛПВП у взрослых и подростков (10-17 лет) с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией.

Препарат Эзетимиб Канон 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 Эзетимиб Канон, 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 Эзетимиб Канон, 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 Эзетимиб Канон 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией

Доза препарата Эзетимиб Канон 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 Эзетимиб Канон.

Применения у пациентов с ишемической болезнью сердца

Комбинированная терапия со статинами

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. разделы 4.4 и 5.2)

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 Эзетимиб Канон или симвастатина не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² препарат Эзетимиб Канон назначается в дозе 10 мг и симвастатин в дозе 20 мг 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: см. разделы 4.4 и 5.2

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) подбор дозы препарата не требуется. Применение препарата Эзетимиб Канон не рекомендуется пациентам с умеренным (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени.

Комбинированная терапия с секвестрантами желчных кислот

Препарат Эзетимиб Канон 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.

Дети

Для детей и подростков от 6 лет коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2). Применение препарата Эзетимиб Канон у детей в возрасте до 6 лет не рекомендовано по причине отсутствия данных по безопасности и эффективности в данной возрастной группе.

Способ применения

Внутрь. Препарат принимают 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.
- Эзетимиб 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 препарата Эзетимиб Канон с фибратами, циклоспорином и непрямыми антикоагулянтами (включая варфарин и флуиндион). Пациенты, одновременно принимающие препарат Эзетимиб Канон и фенофибрат, должны знать о возможном риске развития заболеваний желчного пузыря.

Особые указания

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

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

Ферменты печени

В клинических исследованиях с одновременным применением препарата эзетимиба и статина у пациентов наблюдались последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН). Если препарат эзетимиба 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 или симвастатин в дозе 40 мг (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 частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) составила 0,7 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг), 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 препарата 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 после применения препарата эзетимиба были получены сообщения о случаях миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых наблюдался рабдомиолиз, принимали статины до начала приема препарата эзетимиба. Тем не менее, о рабдомиолизе сообщалось очень редко при применении препарата эзетимиба в качестве монотерапии, а также очень редко при добавлении препарата эзетимиба к другим препаратам, которые, как известно, повышают риск рабдомиолиза.

Все пациенты, начавшие лечение препаратом эзетимиба, должны быть проинформированы о риске миопатии с указанием незамедлительно сообщать о появлении любой необъяснимой мышечной боли, болезненности или слабости. При подозрении на миопатию на основании мышечных симптомов или наличия уровня КФК, превышающего верхний предел нормы, препарат эзетимиба, любые статины и любые другие сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, следует немедленно отменить.

В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг или симвастатин в дозе 40 мг (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

последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, препарат эзетимиба не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. разделы 4.3, 5.2).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения препарата 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 препаратом эзетимиба, 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 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 препарата эзетимиба и циклоспорина (см. разделы 4.4 и 4.5).

Непрямые антикоагулянты

При совместной терапии с варфарином, другими антикоагулянтами кумаринового ряда или флуиндионом необходимо внимательно следить за уровнем международного нормализованного соотношения (МНО) (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит маннитол и может вызывать мягкий слабительный эффект. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

Дети

Эффективность и безопасность препаратов эзетимиба у пациентов в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или несемейной гиперхолестеринемией оценивалась в 12-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании. Профиль побочных явлений у детей, получавших препарат эзетимиба, был сопоставим с профилем побочных явлений у взрослых пациентов, получавших препарат эзетимиба. 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, 5.1 и 5.2).

Эффективность и безопасность препарата эзетимиба, применяемого одновременно с симвастатином у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, оценивались в контролируемых клинических испытаниях на мальчиках-подростках (стадия по Таннеру II или выше) и у девочек, у которых прошло не менее 1 года после менархе.

В этом ограниченном контролируемом 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 > 33 недель не изучалось (см. разделы 4.2 и 4.8).

Безопасность и эффективность препарата эзетимиба при одновременном применении с симвастатином в дозах выше 40 мг/сут у детей от 10 до 17 лет не изучались.

Безопасность и эффективность препарата эзетимиба при одновременном применении с симвастатином у детей младше 10 лет не изучались (см. разделы 4.2 и 4.8).

Долгосрочная эффективность лечения препаратом эзетимиба у пациентов в возрасте до 17 лет для снижения заболеваемости и смертности во взрослом возрасте не изучалась.

Препарат эзетимиба не изучался у пациентов младше 6 лет (см. разделы 4.2 и 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 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, 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 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

Препарат Эзетимиб Канон следует назначать беременным только в случае крайней необходимости. Нет доступных клинических данных о применении препарата эзетимиба во время беременности. В случае наступления беременности прием эзетимиба должен быть прекращен. Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эм-

бриона/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). При одновременном применении препарата Эзетимиб Канон и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Лактация

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

Фертильность

Нет доступных данных клинических исследований о влиянии препаратов эзетимиба на фертильность человека. Эзетимиб не влиял на фертильность самцов или самок крыс (см. раздел 5.3).

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-органный 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 со стороны обмена веществ и питания:

Нечастые: снижение аппетита.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечастые: «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечастые: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Частые: боль в животе, диарея, метеоризм.

Нечастые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечастые: артралгия, мышечные спазмы, боль в шее.

Общие расстройства:

Частые: утомляемость.

Нечастые: боль в груди, боль.

Лабораторные и инструментальные данные:

Нечастые: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) сыворотки крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, нарушение показателей функции печени.

При приеме препарата эзетимиба одновременно со статином.

Нарушения со стороны нервной системы:

Частые: головная боль.

Нечастые: парестезия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечастые: сухость слизистой оболочки рта, гастрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечастые: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Частые: миалгия.

Нечастые: боль в спине, мышечная слабость, боль в конечностях.

Общие расстройства:

Нечастые: астения, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ.

При приеме препарата эзетимиба одновременно с фенофибратом.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Частые: 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 «печеноч-

ных» 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 (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: тромбоцитопения.

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

Нарушения со стороны психики: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: панкреатит, запор.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, миопатия/рабдомиолиз.

Общие расстройства: астения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: 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, 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 холестерина (ХС) и некоторых растительных стиролов в кишечнике.

Препарат Эзетимиб Канон эффективен при приеме внутрь.

Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот (смол), фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является переносчик стеролов Niemann-Pick C1-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 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 общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), Аполипопротеина В (апо-В), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), а также повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (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 [14C]-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 Канон 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, меченого ^{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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек ($n = 8$; клиренс креатинина (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 нарушением функции печени

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).

Пациенты 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.

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 и подростки

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

- кремния диоксид коллоидный
- кроскармеллоза натрия
- магния стеарат
- маннитол
- натрия лаурилсульфат
- повидон К-30
- целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 или 14 таблеток или по 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем по применению в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002485)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 07 июня 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эзетимиб Канон доступна на сайте в сети Интернет уполномоченного органа государства-члена Союза и в официальной системе Союза (<https://eec.eaeunion.org>).