

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Липобон, 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.

Круглые, плоские таблетки белого или почти белого цвета, с фаской, с гравировкой в виде стилизованной буквы E на одной и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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 (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)), а также для повышения концентрации 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 (см. раздел 4.2).

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Эзетимиб, принимаемый в комбинации со статинами, показан для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), 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 (ХБП)

Эзетимиб, принимаемый в комбинации с симвастатином, показан для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий (нефатальный ИМ или сердечная смерть, инсульт или любая процедура реваскуляризации) у пациентов с ХБП.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Эзетимиб 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

Режим дозирования

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

Пациенты с первичной гиперхолестеринемией

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 Липобон.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Комбинированная терапия со статинами

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

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 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. разделы 5.2).

Пациенты пожилого возраста

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

Комбинированная терапия 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.

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 в данной возрастной группе.

Способ применения

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 4.2 и 5.2)
- Детский возраст до 6 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эзетимиба с фибратами, циклоспорином и непрямые антикоагулянтами (включая варфарин и флуиндион). Пациенты, одновременно принимающие препарат Липобон и фенофибрат, должны знать о возможном риске развития заболеваний желчного пузыря.

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

Если препарат Липобон 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 препарата эзетимиба и статина у пациентов наблюдалось последовательное повышение активности «печеночных» ферментов (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 (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 (ХБП) 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), 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 (НР) 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 (см. раздел 4.8).

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 активности КФК, превышающей ВГН, 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 ХБП 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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 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 препаратом эзетимиба, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни (ЖКБ) 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, получающим 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 совместной терапии с варфарином, другими антикоагулянтами кумаринового ряда или флуиндионом необходимо внимательно следить за уровнем международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5).

Дети

Эффективность и безопасность эзетимиба у детей 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 эзетимиба, принимаемого одновременно с симвастатином, у детей 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 эзетимиба при одновременном применении с симвастатином у детей младше 10 лет не изучались (см. разделы 4.2 и 4.8).

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

Эзетимиб не изучался у пациентов младше 6 лет (см. разделы 4.2 и 4.8).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит маннитол и может вызывать мягкий слабительный эффект.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

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 (ЛС). Между эзетимибом и ЛС, метаболизирующимися под действием изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8/9 и CYP3A4 цитохрома P-450 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Эзетимиб при одновременном приеме не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама. Одновременное применение 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 холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) за счет одновременного применения эзетимиба и колестирамина может быть уменьшен данным взаимодействием.

Циклоспорин

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с клиренсом креатинина (КК) >50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению 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 в сравнении с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг/сут с применением однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7-й день терапии эзетимибом было выявлено увеличение AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10%

до увеличения на 51%) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, применявших 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. 4.8). Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение ХС с желчью, что может привести к ЖКБ. 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. Одновременное применение 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 ЛС (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Препарат Липобон не следует принимать 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 эзетимиба на фертильность человека.

Эзетимиб не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

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 эффекты, 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 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 в табличной форме

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).*

Системно-органный класс	Часто	Нечасто
При приеме препарата эзетимиба в монотерапии		
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, диарея, метеоризм	Диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Артралгия, мышечные спазмы, боль в шее
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Боль в груди, боль
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатамино-трансферазы (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	Головная боль	Парестезия
Желудочно-кишечные нарушения		Сухость слизистой оболочки рта, гастрит

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Кожный зуд, кожная сыпь, крапивница
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Миалгия	Боль в спине, мышечная слабость, боль в конечности
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		Астения, периферические отеки
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение активности АЛТ и/или АСТ	
<i>При приеме препарата эзетимиба одновременно с фенофибратом</i>		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	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 $KK \geq 10$ раз ВГН или двумя последовательными повышениями $KK \geq 5$ 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 активности трансаминаз ($\geq 3 \times$ ВГН) составляла 2,5% для эзетимиба/симвастатина и 2,3% для симвастатина (см. раздел 4.4).

НР, 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 ЖКБ 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 исходную активность 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 статин в монотерапии.

Дети

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 НР 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, головная боль.

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема.

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

Общие расстройства: 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>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

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

В клинических исследованиях, в одном из которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг/сут в течение 14 дней, 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг/сут в течение 56 дней, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические препараты; другие гиполипидемические препараты.

Код АТХ: C10AX09

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

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

Препарат Липобон 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 стиролов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, что приводит к уменьшению 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 ХС, ХС ЛПНП, Аполипопротеина В (апо-В), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП) 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 статин, принимаемые в монотерапии. Одновременное применение эзетимиба с фенофибратом снижает концентрацию общего ХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП (рассчитывается как разность между концентрацией общего ХС и концентрацией ХС ЛПВП), а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией.

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации общего ХС, 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 общего ХС 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 и жирорастворимых витаминов А и D.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени в фармакологически активный фенольный глюкоронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) эзетимиб-глюкуронида отмечается 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.

Липобон можно применять 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 выделением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид (основные производные препарата, 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 ($T_{1/2}$) 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 общей концентрации 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.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у молодых (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пожилых и 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 для общего эзетимиба было примерно 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 эзетимиба в дозе 10 мг в сутки у 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 коррекции дозы не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.4).

Почечная недостаточность

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 увеличилась примерно в 1,5 раза в сравнении 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 (менее 20%) у женщин, чем у мужчин. Степень снижения концентрации 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

целлюлоза микрокристаллическая,
маннитол,
кроскармеллоза натрия,
гипролоза низкозамещенная,
повидон-К25,
натрия лаурилсульфат,
магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (ОПА/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 3, 6 или 9 блистеров в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

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

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (+36-1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А.

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52.

Факс: (017) 227-35-53.

Электронная почта: info@egis.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000387)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 12.10.2021.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

V_0006