

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

Эзетимиб-Тева, 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: лактозы моногидрат – 63 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Белые или почти белые таблетки, капсуловидной формы с гравировкой «713» на одной стороне и гладкие на другой.

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 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.

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-Тева.

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-Тева.

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

Детский возраст от 6 до 18 лет

Режим дозирования для детей от 6 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Детский возраст от 0 до 6 лет

Безопасность и эффективность препарата эзетимиб у детей в возрасте от 0 до 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат применяют внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Инструкция по извлечению таблетки представлена в разделе 6.6..

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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

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

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

Если препарат Эзетимиб-Тева 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» 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.

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.

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.

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 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.

Печеночная недостаточность

Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами (за исключением фенофибрата) не установлены. Одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) не рекомендуется.

Фенофибрат

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с эзетимибом, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчекаменной 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.

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.

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).

Дети от 6 до 17 лет

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. 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 и девочек, которые были как минимум один год после менархе. Профиль побочных явлений у подростков, получавших эзетимиб и до 40 мг/сут симвастатин, был сопоставим с профилем побочных явлений у взрослых пациентов, получавших эзетимиб и симвастатин. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревание у мальчиков или девочек-подростков, или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девочек.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть практически не содержит натрия.

Содержание лактозы моногидрата

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

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 (ЛС). Между эзетимибом

и ЛС, метаболизирующимися под действием изоферментов СYP1A2, СYP2D6, СYP2C8/9 и СYP3A4 цитохрома Р-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 и варфарина. 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 КК >50 мл/мин, получавших 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), получавшего 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, получавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг/сут одновременно с циклоспорином в дозе 100 мг/сут, на 7-й день 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/сут в монотерапии.

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях. Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение ХС с желчью, что может привести к желчекаменной болезни. В доклиническом исследовании на животных 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 МНО у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом. Данные пациенты также принимали другие ЛС.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития. При введении беременным крысам эзетимиба в комбинации с ловастатином, симвастатином, правастатином или аторвастатином тератогенных эффектов не наблюдалось. При введении беременным крольчихам с небольшой частотой наблюдались дефекты развития скелета у плода. Клинических данных по применению эзетимиба при беременности нет, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам. В случае наступления беременности прием эзетимиба должен быть прекращен. При одновременном применении препарата Эзетимиб-Тева и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Лактация

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

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 и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными реакциями при приеме препарата эзетимиба были сопоставимы с данными показателями при приеме плацебо.

Резюме нежелательных реакций

Следующие частые ($\geq 1/100$ и $<1/10$) или нечастые ($\geq 1/1000$ и $<1/100$) нежелательные реакции наблюдались при приеме препарата эзетимиба в монотерапии с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме плацебо, или при одновременном приеме препарата эзетимиба со статином с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме статина в монотерапии.

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.

Желудочно-кишечные нарушения:

Частые: боль в животе, диарея, метеоризм.

Нечастые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Нечастые: артралгия, мышечные спазмы, боль в шее.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Частые: утомляемость.

Нечастые: боль в груди, боль.

Лабораторные и инструментальные данные:

Нечастые: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатамино-трансферазы (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.

Частота неизвестна: депрессия.

Желудочно-кишечные нарушения:

Нечастые: сухость слизистой оболочки рта, гастрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечастые: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Частые: миалгия.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечастые: астения, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ.

При приеме препарата эзетимиба одновременно с фенофибратом

Желудочно-кишечные нарушения:

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.

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 статины в монотерапии. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не сопровождалось развитием холестаза и возвращалось на исходный уровень, как при продолжении лечения, так и после отмены препарата.

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

Пострегистрационные наблюдения

При применении эзетимиба в пострегистрационном периоде сообщалось о следующих нежелательных реакциях без указания причинно-следственной связи (частота неизвестна):

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 нервной системы: головокружение, парестезия, головная боль, депрессия.

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 мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия, повышение активности креатинфосфокиназы, миопатия/рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения.

Прочие особые популяции

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 развития миопатии составила 0,2% в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся

повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,2% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек. Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5% в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3% в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. раздел 4.4). Нежелательные явления со стороны желчного пузыря наблюдались у 3,1% пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб и 3,5% пациентов, принимавших симвастатин. Частота госпитализации с холецистэктомией была 1,5% в обеих группах. Рак (определялся как любое новое злокачественное новообразование) диагностировался в течение исследования у 9,4% пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 9,5 % пациентов, принимавших симвастатин.

Пациенты с хронической болезнью почек

В клиническом исследовании 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 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) наблюдаются у 0,7% пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и у 0,6% пациентов, принимавших плацебо. В данном клиническом исследовании не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты таких нежелательных явлений как злокачественные новообразования (9,4% в группе пациентов, принимавших

комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9,5% в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчекаменной болезни или панкреатита.

Дети

В клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной 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 лекарственным препаратом эзетимиба и симвастатином, профиль безопасности и переносимости был сопоставим с профилем безопасности у взрослых пациентов, получавших комбинированное лечение лекарственным препаратом эзетимиба и симвастатином.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

В клинических исследованиях, в 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 и 27 пациентам с гомозиготной сидостеролемией в дозе 40 мг/сут в течение 26 недель, 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 средства; другие гиполипидемические средства.

Код АТХ: C10AX09.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических средств, которые селективно ингибируют абсорбцию холестерина (ХС) и некоторых растительных стероидов 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 ХС 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 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 ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией.

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

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания ХС была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание [14С]-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-Тева 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 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 кишечнo-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа.

Элиминация

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченного ^{14}C , в плазме крови было обнаружено 93 % суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общей концентрации 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пациенты 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.

Печеночная недостаточность

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 коррекции 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.

Почечная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек ($n=8$; клиренс креатинина (КК) не более $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами ($n=9$). Данный результат не является клинически значимым. Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется. У пациента после трансплантации почки, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось в 12 раз.

Пол

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (200 М);
кроскармеллоза натрия;
гипромеллоза (Тип 2910);
лаурилсульфат натрия;
кросповидон (Тип А);
целлюлоза микрокристаллическая (РН 102);
магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

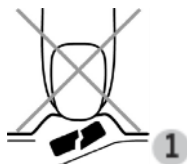
По 10 таблеток в блистеры из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ/отслаиваемой алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

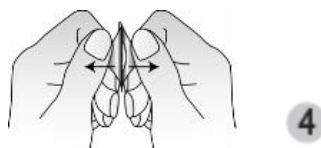
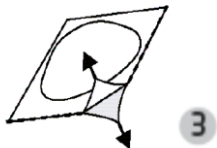
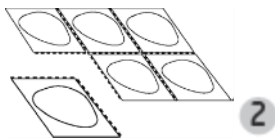
Особые требования отсутствуют.

Инструкция по извлечению таблетки

1. Не следует выдавливать таблетки через фольгу блистера, так как они могут разломиться.



2. Ячейки блистера разделены перфорацией. Аккуратно отделите ячейку от блистера по линиям перфорации.
3. Аккуратно снимите фольгу с ячейки блистера, начиная с угла, где фольга не приклеена.
4. Извлеките таблетку из открытой блистерной ячейки.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел.: +7 (495) 644 22 34,

Факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

13.12.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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