

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

Эзетрол, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эзетимиб.

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Таблетки капсуловидной формы, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «414» на одной стороне и гладкие на другой.

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

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

Гомозиготная сидостеролемиа (фитостеролемиа)

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

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Эзетрол составляет 10 мг в сутки. Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Эзетрол.

Применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией

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

Доза препарата Эзетрол 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 Эзетрол.

Применения у пациентов с ишемической болезнью сердца

Комбинированная терапия со статинами

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

При комбинированной терапии с секвестрантами желчных кислот

Препарат Эзетрол 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

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 Эзетрол или симвастатина не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² препарат Эзетрол 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. Применение препарата Эзетрол не рекомендуется пациентам с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) нарушением функции печени (см. раздел 4.4. подраздел «Особые указания» и раздел 5.2.).

Дети

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

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

Способ применения

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

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- При назначении препарата Эзетрол одновременно со статином или фенофибратом необходимо следовать инструкции по медицинскому применению дополнительно назначенных препаратов.
- Препарат Эзетрол не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале Чайлд–Пью, см. раздел 4.2. и раздел 5.2.).
- Детский возраст до 6 лет.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Эзетрол с фибратами, циклоспорином и непрямymi антикоагулянтами (включая варфарин и

флуиндион). Пациенты, одновременно принимающие препарат Эзетрол 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 препаратом Эзетрол.

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

Ферменты печени

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

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

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

Скелетная мускулатура

В клинических исследованиях частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением препарата Эзетрол, 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 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 препарата Эзетрол были получены сообщения о случаях развития миопатии и рабдомиолиза независимо от причины их развития. Большинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины до начала приема препарата Эзетрол. Тем не менее, очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении препарата Эзетрол в монотерапии и при одновременном применении препарата Эзетрол и лекарственных препаратов, применение которых, как известно, ассоциировано с повышенным риском развития рабдомиолиза.

Все пациенты, которым назначается препарат Эзетрол, 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 препарата Эзетрол и любого статина, принимаемого одновременно с препаратом Эзетрол, должно быть немедленно прекращено. Наличие данных симптомов и повышение активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) указывает на развитие миопатии.

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

В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2% в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами

лекарственного препарата Эзетрол (10 мг) и симвастатина (20 мг) ежедневно, и 0,1% в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

Дети от 6 до 17 лет

Безопасность и эффективность препарата Эзетрол у детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной гиперхолестеринемией были изучены в контролируемом клиническом исследовании длительностью 12 недель. Профиль нежелательных реакций у детей, получавших препарат Эзетрол, был сопоставим с профилем нежелательных реакций у взрослых пациентов, получавших препарат Эзетрол. 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. раздел 4.2., раздел 4.8.).

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

Печеночная недостаточность

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

Фибраты

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

Фенофибрат

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с препаратом Эзетрол, 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. раздел 4.8. и инструкцию по медицинскому применению фенофибрата).

Циклоспорин

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

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении препарата Эзетрол с непрямыми антикоагулянтами, включая варфарин или флуиндион, необходимо контролировать значения показателя МНО (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Препарат Эзетрол содержит лактозы моногидрат. 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.

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 препарата Эзетрол 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 препарата Эзетрол с фибратами (за исключением фенофибрата) до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется. Одновременный прием препарата Эзетрол и фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно, однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных нежелательных реакций 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 препарата Эзетрол при беременности нет, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам. В случае наступления беременности прием препарата Эзетрол должен быть прекращен.

При одновременном применении препарата Эзетрол и статина необходимо следовать инструкции по медицинскому 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 препарат Эзетрол не рекомендуется применять в период грудного вскармливания, в случае если потенциальная польза не превышает потенциальный риск для ребенка. Если применение препарата необходимо, пациентка должна прекратить кормление грудью.

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

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

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях длительностью до 112 недель, в которых пациенты принимали препарат Эзетрол в дозе 10 мг в сутки в монотерапии (n = 2396), одновременно со статином (n = 11 308) или одновременно с фенофибратом (n = 185), препарат Эзетрол 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 Эзетрол были сопоставимы с данными показателями при приеме плацебо.

Следующие частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) или нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) нежелательные реакции наблюдались при приеме препарата Эзетрол в монотерапии ($n = 2396$) с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме плацебо ($n = 1159$), или при одновременном приеме препарата Эзетрол со статином ($n = 11\,308$) с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме статина в монотерапии ($n = 9361$).

Резюме нежелательных реакций

При приеме препарата Эзетрол в монотерапии

Нарушения со стороны метаболизма 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 аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) сыворотки крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, нарушение показателей функции печени.

При приеме препарата Эзетрол одновременно со статином

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль.

Нечастые: парестезии.

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 конечностях.

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 Эзетрол одновременно с фенофибратом

Желудочно-кишечные нарушения

Частые: боль в животе.

В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании длительностью до 1 года с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота последовательных клинически значимых повышений (более чем в 3 раза выше 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 Эзетрол одновременно с фенофибратом. Частота холецистэктомии составила 0,6% в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7% в группе пациентов, принимавших препарат Эзетрол 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 IMPROVE-IT (исследовании снижения риска развития сердечно-сосудистых событий) 18144 пациентов с ИБС принимали симвастатин+эзетимиб в дозе 40 мг+10 мг (n = 9067; из которых 6% пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг+10 мг) или симвастатин в дозе 40 мг (n = 9077; из которых 27% пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг). Профиль безопасности препаратов в двух группах был сходным за весь период наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных реакций 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 реакции со стороны желчного пузыря наблюдались у 3,1% пациентов, принимавших симвастатин+эзетимиб и 3,5% пациентов, принимавших симвастатин. Частота госпитализации с холецистэктомией была 1,5% в обеих группах. Рак (определялся как любое новое злокачественное новообразование) диагностировался в течение исследования у 9,4% пациентов, принимавших симвастатин+эзетимиб, и 9,5% пациентов, принимавших симвастатин.

Пациенты с хронической болезнью почек

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

дозами препарата Эзетрол и симвастатина, и 9,5% в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

Дети и подростки от 6 до 17 лет

В контролируемом клиническом исследовании длительностью 12 недель с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной гиперхолестеринемией (n = 138) профиль безопасности и переносимости препарата Эзетрол был сопоставим с профилем у взрослых пациентов, получавших препарат Эзетрол. В контролируемом клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n = 248), принимавших комбинированную терапию лекарственным препаратом Эзетрол и симвастатином, профиль безопасности и переносимости был сопоставим с профилем безопасности у взрослых пациентов, получавших комбинированное лечение лекарственным препаратом Эзетрол и симвастатином.

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях частота последовательных клинически значимых повышений активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (активность АЛТ и/или АСТ в 3 или более раз превышающая ВГН) была сопоставима при применении препарата Эзетрол 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 препарат Эзетрол 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 Эзетрол в монотерапии, была схожей с данным показателем у пациентов, принимавших плацебо или статины в монотерапии.

Пострегистрационные наблюдения

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

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

Психические нарушения: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезии.

Желудочно-кишечные нарушения: панкреатит, запор.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: тяжёлые кожные побочные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) и многоформная эритема.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка.

Симптомы

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

В клинических исследованиях, в которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней или 27 пациентам с гомозиготной сидостеролемией в

дозе 40 мг в сутки в течение 26 недель, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; другие гиполипидемические средства

Код АТХ: C10AX09

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

Механизм действия

Препарат Эзетрол 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 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).

В 2-недельном клиническом исследовании, в которое были включены 18 пациентов с гиперхолестеринемией, препарат Эзетрол 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. Препарат Эзетрол, 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 статины, принимаемые в монотерапии. Одновременное применение препарата Эзетрол с фенофибратом снижает концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

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

Прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влиял на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь препарата Эзетрол в виде таблеток по 10 мг. Препарат Эзетрол 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.

Дети

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

Пожилые пациенты

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 препарат Эзетрол. 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 коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба

неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) печеночной недостаточности (см. раздел 4.4.).

Почечная недостаточность

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

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

повидон K29-32

кроскармеллоза натрия

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ/Аклар® и фольги алюминиевой. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Органон»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13

г. Москва, 119021

тел.: +7 (495) 411-58-85

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Органон»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13

г. Москва, 119021

тел.: +7 (495) 411-58-85

адрес электронной почты: dpoc.russia@organon.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005917)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24.06.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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