

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

Эзетимиб-СЗ, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эзетимиб.

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

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

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

Препарат Эзетимиб-СЗ показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 лет.

- Первичная гиперхолестеринемия

Препарат Эзетимиб-СЗ в комбинации с ингибиторами гидроксигидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины) или в монотерапии в дополнение к диете показан для снижения повышенной концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (Апо-В), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС ЛПВП), а также для повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у взрослых и подростков (10–17 лет) с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией.

Препарат Эзетимиб-СЗ 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

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

Препарат Эзетимиб-СЗ, 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

Препарат Эзетимиб-СЗ 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 ситостеролемия (фитостеролемия)

Препарат Эзетимиб-СЗ показан для снижения повышенной концентрации ситостерола и кампестерола у пациентов с гомозиготной семейной ситостеролеемией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Применение у пациентов с первичной гиперхолестеринемией

Рекомендуемая доза препарата Эзетимиб-СЗ при монотерапии или в комбинации со статином или фенофибратом – 10 мг 1 раз в сутки. Доза фенофибрата не должна превышать 160 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с препаратом Эзетимиб-СЗ.

Применение у пациентов с ИБС

Комбинированная терапия со статинами: для дополнительного снижения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС препарат Эзетимиб-СЗ 10 мг может применяться со статином с доказанным эффектом по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Применение у пациентов с нарушением функции почек/ХБП

Монотерапия: для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы эзетимиба не требуется (см. раздел 5.2.).

Комбинированная терапия с симвастатином: для пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 60 мл/мин/1,73 м²) подбор дозы препарата Эзетимиб-СЗ или симвастатина не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² препарат Эзетимиб-СЗ 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.).

При комбинированной терапии с секвестрантами желчных кислот

Препарат Эзетимиб-СЗ 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 пожилого возраста (≥ 65 лет)

Подбор дозы препарата не требуется (см. раздел. 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с печеночной недостаточности легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) подбор дозы препарата не требуется. Применение препарата Эзетимиб-СЗ не рекомендуется пациентам с печеночной недостаточностью умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Применение у детей и подростков от 6 до 18 лет

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

Применение у детей от 0 до 6 лет

Безопасность и эффективность эзетимиба у детей в возрасте от 0 до 6 лет на данный момент не установлены. Применение препарата Эзетимиб-СЗ у детей в возрасте до 6 лет противопоказано (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь. Принимать 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;

- печеночная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (> 7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью, см. разделы 4.2., 5.1. и 5.2.).

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 Эзетимиб-СЗ 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 Эзетимиб-СЗ.

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

Ферменты печени

В контролируемых клинических исследованиях с одновременным применением эзетимиба и статина у пациентов наблюдались последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в 3 и более раз выше верхней границы нормы (ВГН)). Если препарат Эзетимиб-СЗ 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 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) 1 раз в сутки, и 0,6% в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

Скелетная мускулатура

В клинических исследованиях частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением эзетимиба, не превышала таковую в сравнении с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапии статином), однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других липидснижающих средств. В клинических исследованиях частота повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 10 раз превышающая ВГН) составила 0,2% в группе эзетимиба в сравнении с 0,1% в группе плацебо, и 0,1% в группе одновременного применения эзетимиба и статина 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 до начала эзетимиба. 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 препарат Эзетимиб-СЗ, 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 Эзетимиб-СЗ и любого статина, принимаемого одновременно с препаратом Эзетимиб-СЗ, 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 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 увеличенного значения площади под кривой «концентрация – время» (AUC) суммарного эзетимиба неизвестны, препарат Эзетимиб-СЗ не рекомендован пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Фибраты

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

Фенофибрат

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с препаратом Эзетимиб-СЗ, 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 применению фенофибрата).

Циклоспорин

При назначении эзетимиба пациентам, принимающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. Необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови при одновременном применении эзетимиба и циклоспорина (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении эзетимиба с непрямыми антикоагулянтами, включая

варфарин или флуиндион, необходимо контролировать значения показателя международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5.).

Дети

Дети от 6 до 17 лет

Безопасность и эффективность эзетимиба 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 эзетимиб, был сопоставим с профилем нежелательных реакций у взрослых пациентов, получавших эзетимиб. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревания мальчиков или девочек. Однако воздействия эзетимиба на рост и половое созревание не были изучены при лечении длительностью более 12 недель (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Безопасность и эффективность эзетимиба, 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 эзетимиб и до 40 мг/сут симвастатина, был сопоставим с профилем нежелательных реакций у взрослых пациентов, получавших эзетимиб и симвастатин. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревания у мальчиков или девочек подростков или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девочек (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Вспомогательные вещества

Препарат Эзетимиб-СЗ содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный 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 биотрансформации лекарственных средств. Между эзетимибом и средствами, биотрансформируемыми 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), глипизида, 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 клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в

среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13,2 мл/мин/1,73м²), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7 день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до увеличения на 51%) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии (см. раздел 4.4.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях (см. раздел 4.8.). Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение ХС с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчи. Хотя значение этих данных для человека пока неизвестно, одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется. Одновременный прием эзетимиба и фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно, однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Статины

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

Непрямые антикоагулянты

Одновременное применение эзетимиба и 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 лекарственные средства (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития. При введении беременным крысам эзетимиба в комбинации с ловастатином, симвастатином, правастатином или аторвастатином тератогенных эффектов не наблюдаются. При введении беременным крольчихам с небольшой частотой наблюдались дефекты развития скелета у плода.

Клинические данные по применению эзетимиба при беременности отсутствуют, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам. В случае наступления беременности прием препарата Эзетимиб-СЗ должен быть прекращен. При одновременном применении препарата Эзетимиб-СЗ и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Лактация

В исследованиях на крысах было выявлено, что эзетимиб выделяется с молоком. Данные о выделении эзетимиба с грудным молоком у женщин отсутствуют. В связи с этим препарат Эзетимиб-СЗ 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 эзетимиба, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8.). При приеме препарата Эзетимиб-СЗ следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях, в которых пациенты принимали эзетимиб в дозе 10 мг в сутки в монотерапии или в комбинации со статином или в комбинации с фенофибратом, нежелательные реакции обычно были легкими и преходящими; общая частота нежелательных реакций и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными реакциями при приеме эзетимиба не отличались с данными показателями при приеме плацебо.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

При применении эзетимиба в монотерапии

Следующие частые или нечастые нежелательные реакции наблюдались при приеме эзетимиба в монотерапии или при одновременном приеме эзетимиба со статином.

Таблица 1. Нежелательные реакции при приеме эзетимиба в монотерапии

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения метаболизма и питания	нечасто	снижение аппетита
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	«приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	кашель
Желудочно-кишечные нарушения	часто	боль в животе, диарея, метеоризм
	нечасто	диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота
Нарушения со стороны мышечной, скелетной, и соединительной ткани	нечасто	артралгия, мышечные спазмы, боль в шее
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	утомляемость
	нечасто	боль в груди, боль
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	повышение активности АЛТ и/или АСТ, КФК, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), нарушение показателей функции печени

При применении эзетимиба одновременно со статином

Таблица 2. Нежелательные реакции при приеме эзетимиба одновременно со статином

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	парестезии
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	сухость слизистой оболочки рта, гастрит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	кожный зуд, кожная сыпь, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной, и соединительной ткани	часто	миалгия
	нечасто	боль в спине, мышечная слабость, боль в конечности
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	астения, периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные	часто	повышение активности АЛТ и/или АСТ

Описание отдельных нежелательных реакций

При приеме эзетимиба одновременно с фенофибратом

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – 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 эзетимиб одновременно с фенофибратом. Частота холецистэктомии составила 0,6% в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7% в группе пациентов, принимавших эзетимиб 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 ИБС

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 ХБП

В клиническом исследовании SHARP (исследование кардио- и нефропротективного действия) с участием 4650 пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами лекарственного эзетимиба (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 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) 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 эзетимиба и симвастатина, и 9,5% в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

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 эзетимиба в монотерапии (0,5%) и при приеме плацебо (0,3%). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови составила 1,3% у пациентов, принимавших эзетимиб одновременно со статином, и 0,4% у пациентов, принимавших статин в монотерапии. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не сопровождалось развитием холестаза и возвращалось на исходный уровень как при продолжении лечения, так и после отмены эзетимиба.

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

Пострегистрационные наблюдения

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

Таблица 3. Нежелательные реакции пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	частота неизвестна	тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу
Нарушения со стороны нервной системы	частота неизвестна	головокружение, парестезия, депрессия, головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	частота неизвестна	боль в животе, тошнота, панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частота неизвестна	повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит, холелитиаз, холецистит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частота неизвестна	мультиформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной, и соединительной ткани	частота неизвестна	повышение активности КФК, миопатия/рабдомиолиз (см. раздел 4.4.)

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 эзетимиба был сопоставим с профилем у взрослых пациентов, получавших эзетимиб.

В контролируемом клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=248), принимавших комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином, профиль безопасности и переносимости был сопоставим с профилем безопасности у взрослых пациентов, получавших комбинированное лечение эзетимибом 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

В клинических исследованиях, в которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам

в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней или 27 пациентам с гомозиготной ситостеролемией в дозе 40 мг в сутки в течение 26 недель, была продемонстрирована хорошая переносимость эзетимиба.

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: С10АХ09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Препарат Эзетимиб-СЗ эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике холестерина и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

Клиническая эффективность и безопасность

В 2-недельном клиническом исследовании, в которое были включены 18 пациентов с гиперхолестеринемией, эзетимиб снижал абсорбцию ХС в кишечнике на 65% 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 Эзетимиб-СЗ, принимаемый одновременно со статинами, снижает концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ХС не-ЛПВП и ТГ, а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или статины, принимаемые в монотерапии. Одновременное применение эзетимиба с фенофибратом снижает концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией.

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации ОХС, ХС ЛПНП и апо-В (главного белкового компонента ЛПНП) способствуют развитию атеросклероза. Кроме того, сниженная концентрация ХС ЛПВП также ассоциируется с развитием атеросклероза. Результаты эпидемиологических исследований показали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность находятся в прямой зависимости от концентраций ОХС и ХС ЛПНП и в обратной зависимости от 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

[¹⁴C]-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно биотрансформируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуроноид (эзетимиб-глюкуроноид). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) эзетимиб-глюкуроноида 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-СЗ можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

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

Биотрансформация

Биотрансформация эзетимиба происходит, главным образом, в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуроноидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуроноид (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10–20% и 80–90%, соответственно, от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуроноид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для эзетимиба и эзетимиб-глюкуроноида составляет примерно 22 часа.

Элиминация

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченого ¹⁴C, в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуроноид) 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.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых и более молодых пациентов, получавших эзетимиб. Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется.

Почечная недостаточность

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

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

Печеночная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение AUC суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (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

печеночной недостаточностью умеренной степени (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 печеночной недостаточностью легкой степени подбор дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.4.).

Пол

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (< 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 (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
натрия лаурилсульфат
карбоксиметилкрахмал натрия
магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 25 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждый флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 25 таблеток или 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Перово,
ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2
тел/факс: +7 (495) 137-80-22
электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское,
гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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