

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭЗЕТИМИБ-СЗ

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Эзетимиб-СЗ

Международное непатентованное наименование: эзетимиб

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество: эзетимиб микронизированный – 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 45,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 102 – 27,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 10,0 мг, повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 3,0 мг, натрия лаурилсульфат – 4,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 10,0 мг, магния стеарат – 1,0 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ингибитор абсорбции холестерина

Код АТХ: С10АХ09

Фармакологические свойства

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

Фармакодинамика

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).

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 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 препарата Эзетимиб 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.

Фармакокинетика

Всасывание

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 Эзетимиб-СЗ в виде таблеток по 10 мг. Препарат Эзетимиб-СЗ можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

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

Метаболизм

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.

Выведение

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченого ¹⁴C, 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Дети и подростки

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, получавших эзетимиб. Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 АУС 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 АУС суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности (см. раздел «С осторожностью»).

Пациенты с почечной недостаточностью

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 АУС 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 АУС 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.

Показания к применению

Первичная гиперхолестеринемия

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

Препарат Эзетимиб-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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или при потребности

проведения реваскуляризации) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек

Препарат Эзетимиб-СЗ, принимаемый в комбинации с симвастатином, показан для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда или сердечная смерть, инсульт или любая процедура реваскуляризации) у пациентов с хронической болезнью почек.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Препарат Эзетимиб-СЗ 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 ситостеролемиа (фитостеролемиа)

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- При назначении препарата Эзетимиб-СЗ одновременно со статином или фенофибратом необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов.
- Препарат Эзетимиб-СЗ не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью, см. разделы «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у отдельных групп пациентов»; раздел «Способ применения и дозы»).
- Детский возраст до 6 лет.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 аторвастагином тератогенных эффектов не наблюдаюся. При введении беременным крольчихам с небольшой частотой наблюдались дефекты развития скелета у плода.

Клинических данных по применению препарата Эзетимиб-СЗ при беременности нет, 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.

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 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.

Способ применения и дозы

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

Применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией

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

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

Применения у пациентов с ишемической болезнью сердца

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/хронической болезнью почек

Монотерапия

Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у отдельных групп пациентов»).

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 менее 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у отдельных групп пациентов»).

Применение у пожилых пациентов

Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у отдельных групп пациентов»).

Применение препарата у детей и подростков

Для детей и подростков от 6 лет коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у отдельных групп пациентов»).

Применение препарата Эзетимиб-СЗ у детей в возрасте до 6 лет не рекомендовано.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) подбор дозы препарата не требуется. Применение препарата Эзетимиб-СЗ 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 «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у отдельных групп пациентов», раздел «Особые указания»).

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.

Побочное действие

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 эффектов и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными эффектами при приеме эзетимиба не отличались 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 эзетимиба в монотерапии или при одновременном приеме эзетимиба со статином.

При приеме препарата Эзетимиб-СЗ в монотерапии

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечастые: снижение аппетита.

Нарушения со стороны сосудов

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и

средостения

Нечастые: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: боль в животе, диарея, метеоризм.

Нечастые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечастые: артралгия, мышечные спазмы, боль в шее.

Общие расстройства

Частые: утомляемость.

Нечастые: боль в груди, боль.

Лабораторные и инструментальные данные

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

При приеме препарата Эзетимиб-СЗ одновременно со статином

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль.

Нечастые: парестезии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечастые: сухость слизистой оболочки рта, гастрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частые: миалгия.

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

Общие расстройства

Нечастые: астения, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ.

При приеме препарата Эзетимиб-СЗ одновременно с фенофибратом

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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 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 «Особые указания»). 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 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 «Особые указания»). 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 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 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) 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 явлений, как злокачественные новообразования (9,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9,5 % в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

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.

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 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 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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

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

Нарушения со стороны психики: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезии.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: панкреатит, запор.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, миопатия/рабдомиолиз (см. раздел «Особые указания»).

Общие расстройства: астения.

Передозировка

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

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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), 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 КК более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13,2 мл/мин/ 1,73 м²), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7 день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15 % (от снижения на 10 % до увеличения на 51%) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии (см. раздел «С осторожностью»).

Фибраты: безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях (см. раздел «Побочное действие»). 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 Международного Нормализованного Отношения (МНО) у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом. Данные пациенты также принимали другие лекарственные средства (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

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 (в 3 и более раз выше 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 «Побочное действие»).

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 «Побочное действие»).

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 «Побочное действие»).

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 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 «Побочное действие»).

В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг)

ежедневно, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

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 побочных явлений у детей, получавших эзетимиб, был сопоставим с профилем побочных явлений 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 «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

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 побочных явлений у подростков, получавших эзетимиб и до 40 мг/сут симвастатина, 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 созревания у мальчиков или девочек подростков или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девочек (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

Печеночная недостаточность

Поскольку последствия увеличенного значения АУС суммарного эзетимиба неизвестны, препарат Эзетимиб-СЗ не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «*Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*», раздел «Противопоказания»).

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

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 «Побочное действие» 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 препарата Эзетимиб-СЗ и циклоспорина (см. разделы «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

При одновременном применении препарата Эзетимиб-СЗ с непрямыми антикоагулянтами, включая варфарин или флуиндион, необходимо контролировать значения показателя МНО (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако некоторые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Эзетимиб-СЗ, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Таблетки 10 мг.

По 10 или 30 таблеток в упаковки ячейковые контурные из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 3, 6 упаковок ячейковых контурных по 10 таблеток или 1, 2, 3 упаковки ячейковые контурные по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

НАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район,
Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4;
д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2

тел/факс: (812) 309-21-77.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

НАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

Адрес производителя и принятия претензий:

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район,
Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4;
д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2

тел/факс: (812) 309-21-77.