

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЗЕТРОЛ®

Регистрационный номер: П № 015754/01

Торговое название препарата: ЭЗЕТРОЛ®

Международное непатентованное название: эзетимиб

Лекарственная форма: таблетки

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит активного вещества эзетимиба – 10 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 55 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20 мг, повидон (К29 32) 4 мг, натрия кроскармеллоза 8 мг, натрия лаурилсульфат 2 мг, магния стеарат 1 мг.

ОПИСАНИЕ

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемическое средство – ингибитор абсорбции холестерина

КОД АТХ: С10АХ69

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

ФАРМАКОДИНАМИКА

Препарат ЭЗЕТРОЛ® эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, статинов, секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных стиролов).

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и усиливается выведение холестерина из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты) и не ингибирует синтез холестерина в печени (в отличие от статинов).

В 2-недельном клиническом исследовании, в которое было включено 18 больных с гиперхолестеринемией, ЭЗЕТРОЛ® уменьшал абсорбцию ХС в кишечнике на 54% по сравнению с плацебо.

Статины снижают синтез холестерина в печени за счет 2-х различных механизмов действия. Препараты этих двух групп при совместном назначении обеспечивают дополнительное снижение уровня холестерина. ЭЗЕТРОЛ®, назначаемый в комбинации со статинами, снижает уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (апо В) и триглицеридов (ТГ) и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или симвастатин, назначаемые отдельно.

Клинические исследования показали, что повышенный уровень ОХ, ХС ЛПНП и апо В – главного белкового компонента ЛПНП – способствует развитию атеросклероза. Кроме того, сниженный уровень ХС ЛПВП ассоциируется с развитием атеросклероза. Полученные результаты исследований показали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и показатели смертности находятся в прямой зависимости от уровня ОХ и ХС ЛПНП и в обратной зависимости от уровня ХС ЛПВП. Как и ЛПНП, липопротеиды, богатые холестерином и ТГ, включая липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты, также могут способствовать развитию атеросклероза.

Для определения избирательности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания холестерина была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание ¹⁴С-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола и жирорастворимых витаминов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) эзетимиб-глюкуронида отмечается через 1–2 часа, эзетимиба – через 4–12 часов. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку это соединение практически нерастворимо в воде. Одновременный прием пищи (как жирной, так и нежирной) не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь препарата в дозе 10 мг. ЭЗЕТРОЛ® можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

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

Метаболизм

Первичный метаболизм эзетимиба происходит в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выделением с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался на всех этапах трансформации эзетимиба. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид, основные производные препарата, составляют 10–20 и 80–90% от общего содержания препарата в плазме крови соответственно.

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, меченного ^{14}C , в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба от общего уровня радиоактивных продуктов. Примерно 78 и 11% принятых радиоактивных продуктов было выведено в течение 10 дней через кишечник и почки соответственно. Через 48 часов радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Всасывание и метаболизм эзетимиба у детей, подростков (10–18 лет) и взрослых одинаковы. По данным измерения концентрации суммарного эзетимиба фармакокинетические показатели у подростков и взрослых не отличаются. Фармакокинетические данные для детей до 10 лет отсутствуют. Клинический опыт применения эзетимиба у детей и подростков (9–17 лет) ограничивается наблюдениями за пациентами с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и сидостеролемией.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у молодых (от 18 до 45 лет). Степень снижения уровня ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пожилых и молодых пациентов, получавших препарат ЭЗЕТРОЛ®.

Пациенты с печеночной недостаточностью

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) для общего эзетимиба было в 1,7 раза выше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью), чем у пациентов с сохранной функцией печени. В 14-дневном исследовании эзетимиба в дозе 10 мг в день с участием пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) среднее значение AUC для общего эзетимиба повышалось

в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению с пациентами с сохранной функцией печени.

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется. Поскольку последствия повышенной концентрации суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью; см. раздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с выраженными нарушениями функции почек ($n = 8$; клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин/1,73 м²), АУС для общего эзетимиба увеличилась примерно в 1,5 раза в сравнении со здоровыми добровольцами ($n = 9$). Данный результат не является клинически значимым. Подбора дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пол

Общая концентрация эзетимиба немного выше у женщин (20%), чем у мужчин. Уровень снижения ЛПНП и профиль безопасности примерно одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Первичная гиперхолестеринемия

ЭЗЕТРОЛ® назначается в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) или в монотерапии в дополнение к диете для снижения повышенного уровня ОХ, ХС ЛПНП, апо В и ТГ, а также для повышения уровня ХС ЛПВП у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

ЭЗЕТРОЛ® в комбинации со статином рекомендуется для снижения повышенной концентрации ОХ и ХС ЛПНП у больных гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Пациенты могут также получать вспомогательное лечение (например, ЛПНП-аферез).

Гомозиготная сидостеролемия (фитостеролемия)

ЭЗЕТРОЛ® рекомендуется для снижения повышенной концентрации сидостерола и кампестерола у больных с гомозиготной семейной сидостеролемией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- При назначении препарата ЭЗЕТРОЛ® в комбинации со статином для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению назначенного статина
- ЭЗЕТРОЛ® не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале

Чайлд–Пью; см. разделы ФАРМАКОКИНЕТИКА, ПАЦИЕНТЫ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ)

- Детский возраст до 18 лет
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При назначении препарата ЭЗЕТРОЛ® пациентам, получающим циклоспорин, следует соблюдать осторожность.

Одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

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

Клинических данных по применению препарата ЭЗЕТРОЛ® при беременности нет. Поэтому использование препарата ЭЗЕТРОЛ® при беременности не рекомендуется. В случае наступления беременности прием препарата ЭЗЕТРОЛ® должен быть прекращен.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

В исследованиях на крысах было выявлено, что эзетимиб выделяется с молоком. Данных о выделении эзетимиба с грудным молоком нет. В связи с этим ЭЗЕТРОЛ® не рекомендуется применять у кормящих матерей. Если использование 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 ЭЗЕТРОЛ®.

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

Рекомендуемая доза препарата ЭЗЕТРОЛ® в монотерапии или в комбинации со статином составляет 10 мг 1 раз в сутки.

У пожилых пациентов

Подбора доз у пожилых пациентов не требуется (см. раздел ФАРМАКОКИНЕТИКА, Фармакокинетика у особых групп пациентов).

При печеночной недостаточности

Подбора доз для больных с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью) не требуется. Применение препарата ЭЗЕТРОЛ® не рекомендуется больным с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) нарушением функции печени (см. разделы ФАРМАКОКИНЕТИКА, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

При почечной недостаточности

Подбора доз для больных с нарушением функции почек не требуется (см. раздел ФАРМАКОКИНЕТИКА).

При сопутствующей терапии секвестрантами жирных кислот

ЭЗЕТРОЛ® следует принимать в дозе 10 мг 1 раз в сутки не позднее чем за 2 часа до или не ранее чем через 4 часа после приема секвестрантов жирных кислот.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях длительностью от 8 до 14 недель, в которые были включены 3366 пациентов, ЭЗЕТРОЛ®, назначаемый в дозе 10 мг в сутки в монотерапии или в комбинации со статином, показал хорошую переносимость. Нежелательные эффекты обычно были легкими и преходящими; общая частота побочных эффектов и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными эффектами при приеме препарата ЭЗЕТРОЛ® не отличались от данных показателей при приеме плацебо.

У пациентов, принимавших ЭЗЕТРОЛ® в монотерапии (n = 1691) или в комбинации со статином (n = 1675), наиболее распространенными ($\geq 1/100$, $< 1/10$) были следующие нежелательные эффекты, связанные с приемом препарата:

Монотерапия: головная боль, боль в животе, диарея.

Комбинированная терапия: головная боль, утомляемость, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, повышение активности АСТ, миалгия.

Лабораторные показатели

Частота клинически значимого повышения активности ферментов в сыворотке крови, АЛТ и/или АСТ, в 3 или более раза превышающего верхнюю границу нормы (ВГН), была сходна при назначении препарата ЭЗЕТРОЛ® в монотерапии (0,5%) и при приеме плацебо (0,3%). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения ферментов в сыворотке крови составила 1,3% у пациентов, принимавших ЭЗЕТРОЛ® в комбинации со статином, и 0,4% у пациентов, принимавших статины в монотерапии. Повышение активности ферментов в сыворотке крови обычно было бессимптомным, не сопровождалось развитием холестаза и проходило как при продолжении лечения, так и после отмены препарата.

Частота возникновения клинически значимого повышения креатинфосфокиназы (КФК) ($\geq 10 \times$ ВГН) у пациентов, получавших препарат ЭЗЕТРОЛ® в монотерапии, была схожей с данным показателем у больных, получавших плацебо или статин в монотерапии.

Клинический опыт применения

При применении препарата ЭЗЕТРОЛ® в клинической практике сообщалось о следующих нежелательных реакциях: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и кожную сыпь; миалгия; повышение КФК, повышение активности «печеночных» ферментов, гепатит, тромбоцитопения, панкреатит, тошнота, парестезии. Очень редко – миопатия/рабдомиолиз (см. раздел ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, Скелетная мускулатура).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

В клинических исследованиях, в одном из которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, в другом – 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в день в течение 56 дней, 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 ферменты цитохрома P₄₅₀, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Между эзетимибом и средствами, метаболизирующимися под действием цитохромов P₄₅₀ 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Эзетимиб при одновременном приеме не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама и варфарина. Одновременный прием циметидина с эзетимибом не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба.

Антациды: одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости всасывания не рассматривается как клинически значимое.

Холестирамин: одновременный прием холестирамина уменьшает среднюю АУС суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55%. Дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП за счет присоединения эзетимиба к холестирамину может быть уменьшено данным взаимодействием.

Циклоспорин

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК более 50 мл/мин, получавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием препарата ЭЗЕТРОЛ® в дозе 10 мг приводил к увеличению АУС препарата ЭЗЕТРОЛ® в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раза). У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13,2 мл/мин/1,73 м²), получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, отмечалось 12-кратное увеличение уровня эзетимиба в сравнении с контрольной группой. У 12 здоровых добровольцев, получавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг в сутки одновременно с циклоспорином в дозе 100 мг в сутки, на 7-й день было выявлено увеличение АУС циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до увеличения на 51%) в сравнении с пациентами, у которых циклоспорин применялся в монотерапии в дозе 100 мг/сут (см. раздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Фибраты: пациенты, принимающие фенофибрат вместе 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, то терапия препаратом ЭЗЕТРОЛ® должна быть прекращена.

Одновременный прием фенофибрата или гемфиброзила повышает суммарную концентрацию эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно. Однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Безопасность и эффективность эзетимиба в комбинации с другими фибратами не установлены. Фибраты могут повышать выделение холестерина с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал уровень холестерина в желчном пузыре. Хотя значение этих данных для человека пока не установлено/не выяснено, одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.

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

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 ЭЗЕТРОЛ® назначается в комбинации со статином, следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению конкретного статина.

Ферменты печени

В контролируемых клинических исследованиях с одновременным назначением препарата ЭЗЕТРОЛ® и статина у больных наблюдалось повышение активности «печеночных» ферментов (в 3 раза выше верхней границы нормы). 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 ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ).

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 статин). 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 превышающего верхнюю границу нормы, составила 0,2% в группе эзетимиба в сравнении с 0,1% в группе плацебо и 0,1% в группе комбинированного назначения эзетимиба со статином в сравнении с 0,4% в группе монотерапии статином (см. раздел ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ, Клинический опыт применения).

Печеночная недостаточность

Поскольку влияние доз эзетимиба, превышающих 10 мг, у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучено, назначение препарата ЭЗЕТРОЛ® таким больным не рекомендуется (см. разделы ФАРМАКОКИНЕТИКА, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Фибраты

Пациенты, принимающие фенофибрат вместе с препаратом ЭЗЕТРОЛ®, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболевания желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, то терапия препаратом ЭЗЕТРОЛ® должна быть прекращена.

Безопасность и эффективность назначения эзетимиба в комбинации с другими фибратами не установлена. Хотя значение этих данных для человека пока не установлено/не выяснено, одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется (см. разделы ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Циклоспорин

При назначении эзетимиба пациентам, получающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. При одновременном назначении препарата ЭЗЕТРОЛ® и циклоспорина необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови (см. разделы С ОСТОРОЖНОСТЬЮ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки по 10 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в ПВХ/Алюминиевый блистер. 1, 2, 3 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 30 °С.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

«Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

«Шеринг-Плау Продактс», Пуэрто-Рико

Schering-Plough Products, Puerto-Rico

Las Piedras, PR 00771, Puerto-Rico

Выпускающий контроль качества:

«Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия

Schering-Plough Labo N.V., Belgium

Industriepark 30-Zone A, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»,

Россия, 115093, г. Москва,

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

тел.: (495) 916-71-00,

факс: (495) 916-70-94