

## **Склад**

*действующее вещество:* эзетимиб;

1 таблетка содержит эзетимиба 10 мг

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, повидон-K25, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белого или почти белого цвета продолговатые таблетки с кодом «Е 611» с одной стороны и без гравировальных с другой стороны.

## **Фармакотерапевтична група**

Другие липидомодифицирующие средства. Код АТХ С10А Х09.

## **Фармакодинаміка**

### *Механизм действия*

Эзетимиб - это представитель нового класса гиполипидемических веществ, которые селективно подавляют интестинальную абсорбцию холестерина и соответствующих растительных стеролов. Эзетимиб является перорально активным и имеет механизм действия, отличный от других классов холестериноразножывающих препаратов (например, статинов, секвестрантов желчных кислот (смолы), кислотных производных фибратов и растительных станола). Молекулярной мишенью эзетимиба является переносчик стеролов Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), отвечающий за всасывание холестерина и фитостеролов в кишечнике.

Эзетимиб локализуется на щеточных полоске тонкой кишки и угнетает абсорбцию холестерина, уменьшая доставку интестинальная холестерина в печень; статины снижают синтез холестерина в печени, и вместе эти механизмы обеспечивают дополнительное снижение холестерина. После двухнедельного клинического применения у 18 пациентов с гиперхолестеринемией эзетимиб на 54% снижал абсорбцию холестерина по сравнению с плацебо.

## *Фармакодинамические эффекты*

Была проведена серия доклинических исследований для определения селективности эзетимиба по угнетению абсорбции холестерина. Эзетимиб подавлял абсорбцию [14 С]-холестерину без влияния на абсорбцию триглицеридов, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D.

Эпидемиологические исследования установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность меняются в прямой зависимости от уровня общего холестерина и ХС ЛПНП и в обратной от уровня ХС ЛПВП.

Применение эзетимиба со статинами эффективно снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе.

## *Клиническая эффективность и безопасность*

В контролируемых клинических исследованиях эзетимиб в качестве монотерапии, а также с сопутствующим применением со статинами значительно снижал общий холестерин (общий ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (Апо-В) и триглицериды (ТГ) и повышал холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гиперхолестеринемией.

## *Первичная гиперхолестеринемия*

В двойном слепом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании 769 пациентов с гиперхолестеринемией, которые уже получают монотерапии статинами и не соответствуют цели ХС ЛПНП в соответствии с Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) (от 2,6 до 4,1 ммоль / л [от 100 до 160 мг / дл], в зависимости от базовых характеристик), были рандомизированы для приема эзетимиба 10 мг либо плацебо, в дополнение к текущей терапии статинами.

Среди пациентов, получавших статины и которые не соответствовали цели ХС ЛПНП на начальном этапе (~ 82%), значительно больше пациентов, рандомизированных для приема эзетимиба, достигли цели ХС ЛПНП в конечной точке исследования по сравнению с пациентами, рандомизированными для приема плацебо, соответственно 72 % и 19%. Соответствующие снижение ХС ЛПНП существенно отличались (25% и 4% для эзетимиба по сравнению с плацебо соответственно). Кроме того, эзетимиб, добавленный к текущей терапии статинами, существенно снизил общий ХС, Апо-В, ТГ и повысил ХС ЛПНП по сравнению с плацебо. Эзетимиб или плацебо, добавлены к терапии статинами,

уменьшил средний С-реактивный белок на 10% или 0% от начального уровня соответственно.

В двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 12-недельных исследованиях с участием 1719 пациентов с первичной гиперхолестеринемией эзетимиб в дозе 10 мг существенно снизил общий ХС (13%), ЛПНП (19%), Апо-В (14%) и ТГ (8 %) и повысил ХС ЛПВП (3%) по сравнению с плацебо. Кроме того, эзетимиб не влиял на концентрацию жирорастворимых витаминов А, D и Е, не влиял на протромбиновое время, и, как другие гиполипидемические препараты, не мешал продуцированию коры стероидного гормона.

В многоцентровом двойном слепом контролируемом клиническом исследовании (ENHANCE) 720 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были рандомизированы для приема эзетимиба 10 мг в комбинации с симвастатином 80 мг (n = 357) или симвастатина 80 мг (n = 363) в течение 2 лет. Основной целью исследования было изучение эффекта комбинированной терапии эзетимиба / симвастатина на толщину интима-медиа (ТИМ) сонных артерий по сравнению с монотерапией симвастатином. Влияние этого суррогатного маркера сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность все еще не продемонстрировано. Первичная конечная точка, изменение средней ТИМ всех шести сегментов сонных артерий, не отличалась значительной степени (p = 0,29) между двумя группами лечения, как было определено с помощью ультразвукового исследования в В-режиме.

Эзетимиб 10 мг в комбинации с симвастатином 80 мг уменьшил уровень ХС ЛПНП, общий ХС, Апо-В и ТГ значительно больше, чем симвастатин 80 мг. Процентное увеличение ХС ЛПВП было подобным для двух групп лечения. Побочные реакции, о которых сообщали при применении эзетимиба 10 мг в комбинации с симвастатином 80 мг, соответствовали его известному профилю безопасности.

### *Дети*

В многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании 138 пациентов (59 мальчиков и 79 девочек) в возрасте от 6 до 10 лет (средний возраст 8,3 года) с гетерозиготной семейной или несемейной гиперхолестеринемией (ГеСГ) с начальными уровнями ХС ЛПНП между 3,74 и 9,92 ммоль / л были рандомизированы для приема эзетимиба 10 мг или плацебо в течение 12 недель.

На 12-й неделе эзетимиб существенно снизил общий ХС (21% против 0%), ХС ЛПНП (-28% против 1%), Апо-В (22% против 1%), ХС ЛПВП (26% против 0%) по сравнению с плацебо. Результаты для двух групп лечения были подобными для

ТГ и ХС ЛПВП (-6% против +8% и 2% против 1% соответственно).

В многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании 142 мальчика (стадия Таннера II или выше) и 106 девочек после менархе в возрасте от 10 до 17 лет (средний возраст 14,2 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГеСГ) с начальными уровнями ХС ЛПНП между 4,1 и 10,4 ммоль / л были рандомизированы для приема эзетимиба 10 мг сопутствующее с симвастатином (10, 20 или 40 мг) или только симвастатина (10, 20 или 40 мг) в течение 6 недель, попутно с эзетимиба и 40 мг симвастатина или только 40 мг симвастатина в течение следующих 27 недель с последующим открытым сопутствующим приемом эзетимиба и симвастатина (10 мг, 20 мг или 40 мг) в течение 20 недель.

На 6-й неделе эзетимиб с сопутствующим применением симвастатина (все дозы) существенно уменьшил общий ХС (38% против 26%), ХС ЛПНП (49% против 34%), Апо-В (39% против 27%), ХС ЛПВП ( 47% против 33%) по сравнению с монотерапией симвастатином (все дозы). Результаты для двух групп лечения были подобными для ТГ и ХС ЛПВП (-17% против -12% и + 7% против + 6% соответственно). На 33-й неделе результаты совместимы с результатами на 6-й неделе, и значительно больше пациентов, получавших эзетимиб и 40 мг симвастатина (62%) достигли идеальной цели в соответствии с NCEP AAP (<2,8 ммоль / л [110 мг / дл]) для ХС ЛПНП по сравнению с теми, кто получал 40 мг симвастатина (25%). На 53-й неделе, в конце открытого дополнительного исследования, влияние на липидные параметры сохранялся.

Безопасность и эффективность эзетимиба, что назначали в комбинации с симвастатином в дозе более 40 мг в сутки, детям в возрасте от 10 до 17 лет, не изучали. Безопасность и эффективность эзетимиба, что назначали в комбинации с симвастатином, детям в возрасте до 10 лет, не изучали. Долгосрочная эффективность терапии эзетимиба у пациентов в возрасте до 17 лет для снижения заболеваемости и летальности в зрелом возрасте не исследовалась.

### *Профилактика сердечно-сосудистых событий*

Улучшенные сокращения результатов: международное исследование эффективности Виторино (IMPROVE-IT) - это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем с участием 18144 пациентов, которые были включены в течение 10 дней после госпитализации через острый коронарный синдром (ОКС, острый инфаркт миокарда [ИМ] или нестабильная стенокардия [НС]). На момент проявления ОКС ХС ЛПНП пациентов был  $\leq 125$  мг / дл ( $\leq 3,2$  ммоль / л), если они не получали гиполипидемические препараты или  $\leq 100$  мг / дл ( $\leq 2,6$  ммоль / л), если они получали гиполипидемическую терапию. Все пациенты были рандомизированы в

соотношении 1: 1 для приема или эзетимиба / симвастатина 10/40 мг (n = 9067) или симвастатина 40 мг (n = 9077) и находились под наблюдением в среднем 6 лет.

Средний возраст пациентов составил 63,6 года; 76% были мужского пола, 84% были кавказской национальности и 27% имели диабет. Средний показатель ХС ЛПНП на момент изучения квалификационного события был 80 мг / дл (2,1 ммоль / л) для липидоснижающей терапии (n = 6390) и 101 мг / дл (2,6 ммоль / л) для тех пациентов, которые не получали предварительную гиполипидемические препараты (n = 11 594). До госпитализации в связи с ОКС 34% пациентов получали терапию статинами. В течение 1 года средний показатель ХС ЛПНП для пациентов, которые продолжали терапию, составил 53,2 мг / дл (1,4 ммоль / л) для группы эзетимиба / симвастатина и 69,9 мг / дл (1,8 ммоль / л) для группы монотерапии симвастатина. Значение липидов в целом были получены для пациентов, которые остались в исследуемой терапии.

Первичной конечной точкой была комбинация, включающей летальный исход по причине сердечно-сосудистой патологии, острый коронарный синдром (ОКС, который определялся как нелетального инфаркта миокарда, задокументирована нестабильная стенокардия, которая требовала госпитализации, или любая процедура коронарной реваскуляризации, которая проходила как минимум через 30 дней после назначения рандомизированного лечения) и нелетальный инсульт. Исследования показали, что лечение эзетимиба при добавлении к симвастатина обеспечивает постепенную преимущество в уменьшении первичной комбинированной конечной точки летальному исходу по причине сердечно-сосудистой патологии, ГКС и нелетального инсульта по сравнению с симвастатином (относительный риск снижается на 6,4%,  $p = 0,016$ ). Первичная конечная точка наблюдалась в 2572 с 9067 пациентов (7-летний показатель на основе метода Каплана-Мейера [KM] 32,72%) в группе эзетимиба / симвастатина и 2742 с 9077 пациентов (7-летний показатель на основе метода KM 34,67 %) в группе симвастатина. (См. Рис.1 и Таблицу 1). Ожидается, что это дополнительное преимущество будет схожей с одновременным введением других статинов, которые показали свою эффективность в уменьшении риска сердечно-сосудистых событий. Общая летальность в этой группе высокого риска не изменилась (см. Таблицу 1).

Для всех инсультов была общее преимущество; однако наблюдалось небольшое незначительное увеличение геморрагического инсульта в группе эзетимиба-симвастатина по сравнению с симвастатином (см. Таблицу 1). Риск геморрагического инсульта при применении эзетимиба вместе с высокоактивными статинами в долгосрочных исследованиях результатов не был оценен.

Лечебный эффект эзетимиба / симвастатина в целом соответствовал общим результатам во многих подгруппах, включая пол, возраст, расу, наличие сахарного диабета в анамнезе, начальные уровни липидов, предшествующую терапию статинами, предыдущий инсульт и гипертонию.

### *Профилактика основных сосудистых событий при хроническом заболевании почек (ХЗП)*

Исследования по защите сердца и почек (SHARP) - это многонациональный рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с участием 9438 пациентов с хроническим заболеванием почек, треть из которых на начальном этапе находились на диализе. В общем 4650 пациентам был назначен фиксированную дозу комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 20 мг, а 4620 - плацебо; пациенты находились под наблюдением в среднем 4,9 года. Средний возраст пациентов составил 62 года; 63% были мужского пола; 72% были кавказской национальности; 23% имели диабет, а для тех, кто не получал диализ, средняя оцениваемая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 26,5 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>. Критериев введения липидов не было. Средний уровень ХС ЛПНП на начальном этапе составляла 108 мг / дл. Через год, в том числе у пациентов, которые больше не принимали исследуемые лекарства, ХС ЛПНП снизился на 26% при монотерапии симвастатином в дозе 20 мг и на 38% при приеме эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с симвастатином в дозе 20 мг по сравнению с плацебо.

Первичное сравнение, которое было определено в протоколе SHARP - это анализ в соответствии с исходно назначенного лечения «основных сосудистых событий» (ОСП, который определялся как нелетальный ИМ или остановка сердца, инсульт или любая процедура реваскуляризации) только у тех пациентов, которые сначала были рандомизированы в группу эзетимиба в комбинации с симвастатином (n = 4193) или в группу плацебо (n = 4191). Вторичные анализы включали аналогичную комбинацию, проанализированных для всей когорты, рандомизированной (на начальном этапе исследования или через 1 год) для приема эзетимиба в комбинации с симвастатином (n = 4650) или плацебо (n = 4620), а также компоненты этой комбинации. Анализ первичной конечной точки показал, что эзетимиб в комбинации с симвастатином значительно уменьшил риск развития сосудистых событий (749 пациентов с событиями в группе плацебо и 639 в группе эзетимиба в сочетании с группой симвастатина) с относительным уменьшением риска на 16% (p = 0,001). Тем не менее, этот план исследования не позволил сделать отдельный вклад монокомпонентного эзетимиба в эффективность, чтобы значительно уменьшить риск возникновения сосудистых событий у пациентов с ХЗП. Отдельные компоненты ОСП во всех рандомизированных пациентов представлены в Таблице 2.

Эзетимиб в комбинации с симвастатином значительно уменьшил риск инсульта и любой реваскуляризации с незначительными числовыми различиями с преобладанием эзетимиба в комбинации с симвастатином при нелетального ИМ и остановке сердца. Этот план исследования не позволил сделать отдельный вклад монокомпонентного эзетимиба в эффективность, чтобы значительно уменьшить риск возникновения сосудистых событий у пациентов с ХЗП.

Отдельные компоненты ОСП во всех рандомизированных пациентов представлены в Таблице 2. Эзетимиб в комбинации с симвастатином значительно уменьшил риск инсульта и любой реваскуляризации с незначительными числовыми различиями с преобладанием эзетимиба в комбинации с симвастатином при нелетального ИМ и остановке сердца. Этот план исследования не позволил сделать отдельный вклад монокомпонентного эзетимиба в эффективность, чтобы значительно уменьшить риск возникновения сосудистых событий у пациентов с ХЗП. Отдельные компоненты ОСП во всех рандомизированных пациентов представлены в Таблице 2. Эзетимиб в комбинации с симвастатином значительно уменьшил риск инсульта и любой реваскуляризации с незначительными числовыми различиями с преобладанием эзетимиба в комбинации с симвастатином при нелетального ИМ и остановке сердца.

Абсолютное снижение уровня холестерина ЛПНП, достигнутого эзетимиба в комбинации с симвастатином, было ниже среди пациентов с низким начальным уровнем ХС ЛПНП ( $<2,5$  ммоль / л) и пациентов, получавших диализ на начальном этапе, чем у других пациентов, а снижение риска в этих двух группах было ослаблено.

#### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГ)*

В двойном слепом рандомизированном 12-недельном исследовании приняли участие 50 пациентов с клиническим и / или генотипическим диагнозом ГоСГ, получавших аторвастатин или симвастатин (40 мг) с или без сопутствующего аферозу ЛПНП. Эзетимиб сопутствующее с аторвастатином (40 или 80 мг) или симвастатином (40 или 80 мг) значительно снизил уровень ХС ЛПНП на 15% по сравнению с увеличением дозы симвастатина или монотерапии аторвастатином от 40 до 80 мг.

#### *Гомозиготная сидостеролемиа (фитостеролемиа)*

В двойном слепом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании 37 пациентов с гомозиготной сидостеноемиею были рандомизированы для приема эзетимиба 10 мг ( $n = 30$ ) или плацебо ( $n = 7$ ). Некоторые пациенты получали другое лечение (например, статины, смолы). Эзетимиб значительно снизил оба основных растительные стеролы, сидостерол и кампестерол, соответственно на

21% и 24% по сравнению с исходным уровнем. Влияние уменьшения липидов на заболеваемость и летальность в этой популяции неизвестно.

### *Стеноз аорты*

Исследование симвастатина и эзетимиба для лечения стеноза аорты (SEAS) - это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование средней продолжительностью 4,4 года с участием 1873 пациентов с бессимптомным стенозом аорты (СА), подтвержденным результатами Доплера эхокардиографии, при которой скорость потока пике аорты была в пределах от 2,5 до 4,0 м / с. Только те пациенты, которые, по мнению врачей, не нуждались в лечении статинами с целью уменьшения риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, были зачислены в исследование. Пациенты были рандомизированы 1: 1 для приема плацебо или сопутствующего введения эзетимиба 10 мг и симвастатина 40 мг ежедневно.

Первичной конечной точкой была комбинация основных сердечно-сосудистых событий (ОСП), к которым входил летальный исход по причине сердечно-сосудистой патологии, замена аортального клапана (ЗАК), застойная сердечная недостаточность (ЗСН) в результате прогрессирования СА, нелетального инфаркта миокарда, шунтирование коронарной артерии (шка), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), госпитализация при нестабильной стенокардии и негеморагичный инсульт. Ключевыми вторичными конечными точками были комбинации подклассов категорий событий первичных конечных точек.

По сравнению с плацебо, эзетимиб / симвастатин 10/40 мг несущественно снизил риск ОСП. Первичный результат наблюдался в 333 пациентов (35,3%) в группе эзетимиба / симвастатина и в 355 пациентов (38,2%) в группе плацебо (отношение риска в группе эзетимиба / симвастатина 0,96; 95% доверительный интервал от 0,83 до 1,12;  $p = 0,59$ ). Замена аортального клапана была проведена в 267 пациентов (28,3%) в группе эзетимиба / симвастатина и в 278 пациентов (29,9%) в группе плацебо (отношение риска 1,00; 95% ДИ, от 0,84 до 1,18;  $p = 0,97$ ). Меньше пациентов имели ишемические сердечно-сосудистые события в группе эзетимиба / симвастатина ( $n = 148$ ), чем в группе плацебо ( $n = 187$ ) (отношение риска, 0,78; 95% ДИ, от 0,63 до 0,97;  $p = 0,02$ ), главным образом за меньшего количества пациентов, перенесших шунтирование коронарной артерии.

Рак наблюдался чаще в группе эзетимиба / симвастатина (105 против 70,  $p = 0,01$ ). Клиническая значимость этого наблюдения является неопределенной, поскольку в исследовании SHARP большее количество пациентов с любым

впервые выявленным раком (438 в группе эзетимиба / симвастатина и 439 в группе плацебо) не отличались. Кроме того, в исследовании IMPROVE-IT общее количество пациентов с любой новой злокачественной опухолью (853 в группе эзетимиба / симвастатина и 863 в группе симвастатина) существенно не отличалась, и поэтому поиск результатов исследования SEAS не может быть подтвержден исследованием SHARP или IMPROVE- IT.

## **Фармакокінетика**

**Абсорбция.** После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и активно конъюгируется с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) в плазме крови достигается через 12 часов для эзетимиба-глюкуронида и через 4 - 12 часов для эзетимиба. Абсолютное биодоступность эзетимиба определить невозможно, поскольку это соединение нерастворима в водной среде, пригодном для инъекций.

Одновременный прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влияет на пероральную биодоступность эзетимиба. Эзетимиб можно принимать независимо от приема пищи.

**Распределение.** Эзетимиб и эзетимиб-глюкоронид связываются с белками плазмы крови человека 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 выведением с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался на всех этапах трансформации. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными веществами, определяются в плазме крови, и составляют примерно 10 - 20% и 80 - 90% от общего содержания препарата в плазме соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения эзетимиба и эзетимиба-глюкуронида составляет примерно 22 часов.

**Вывод.** После приема добровольцами внутренне 20 мг 14 C-эзетимиба в плазме крови было обнаружено примерно 93% суммарного эзетимиба от общей радиоактивности плазмы. Примерно 78% и 11% принятой радиоактивной дозы было выведено с калом и мочой соответственно в течение 10 дней. Через 48 часов следы радиоактивности в плазме крови не оказывались.

## **Особые группы пациентов**

## Дети

Фармакокинетика эзетимиба похожа в возрасте от 6 лет и взрослых. Фармакокинетических данных по применению детям до 6 лет нет. Клинический опыт у детей и подростков включает пациентов с ГоСГ, ГеСГ или ситостеринемией.

## Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) концентрация в плазме крови общего эзетимиба примерно вдвое выше, чем у более молодых пациентов (18 - 45 лет). Снижение ХС ЛПНП и профиль безопасности примерно одинаковы у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов, принимающих эзетимиб. Поэтому для пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции дозы.

## Печеночная недостаточность

После однократного приема 10 мг эзетимиба значение средней площади под кривой «концентрация - время» (AUC) для общего эзетимиба было в 1,7 раза выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5 - 6 баллов по шкале Чайлд-Пью), чем у здоровых добровольцев. В течение 14-дневного исследования с многократным приемом эзетимиба (по 10 мг в день) у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7 - 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) значения AUC для общего эзетимиба росли примерно в 4 раза по 1-й и 14-й день по сравнению с таким показателем у здоровых добровольцев. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени коррекции дозы не требуется. Поскольку эффекты повышенного содержания эзетимиба у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) неизвестны,

## Почечная недостаточность

После однократного приема 10 мг эзетимиба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ( $n = 8$ ; клиренс креатинина  $\leq 30$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) среднее значение AUC для общего эзетимиба росло примерно в 1,5 раза по сравнению с таким показателем у здоровых добровольцев ( $n = 9$ ). Этот результат не считается клинически значимым. Для пациентов с нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы.

У одного пациента в этом исследовании (который имел почечный трансплантат и получал мультитерапию, в том числе циклоспорин) уровень общего эзетимиба был выше в 12 раз.

## Пол

Концентрация в плазме крови общего эзетимиба несколько выше (примерно 20%) у женщин, чем у мужчин. Снижение уровня ХС ЛПНП и профиль безопасности примерно одинаковы у мужчин и женщин, которые принимают эзетимиб. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола.

## **Показания**

### **Первичная гиперхолестеринемия**

Эзетимиб в комбинации с ингибитором редуктазы гидроксиметилглутарил-коэнзима А (ГМГ-КоА) (статины) показан как вспомогательная терапия к диете для пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией, если терапии только статинами недостаточно.

Монотерапия эзетимиба показана как вспомогательная терапия к диете для пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией, для которых применение статина нецелесообразно или существует его непереносимость.

### **Профилактика сердечно-сосудистых событий**

Эзетимиб показан для снижения риска сердечно-сосудистых событий (см. Раздел «Фармакодинамика») у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе при добавлении к текущей терапии статинами или применении одновременно с статинами.

### **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГ)**

Эзетимиб в комбинации со статинами показан как вспомогательная терапия к диете для пациентов с ГоСГ. Пациенты могут также получать дополнительное лечение (например аферез ЛПНП).

### **Гомозиготная ситостеролемиа (фитостеролемиа)**

Эзетимиб показан как вспомогательная терапия к диете для пациентов с гомозиготной семейной ситостеролемией.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

При одновременном приеме эзетимиба с любым статинами следует ознакомиться с инструкцией по применению для этого конкретного

лекарственного средства.

Совместная терапия эзетимиба с любым статинами противопоказана в период беременности или кормления грудью.

Применение эзетимиба в комбинации с любым статинами противопоказано пациентам с заболеваниями печени в стадии обострения или невыясненными длительными повышениями уровня сывороточных трансаминаз.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Доклинические исследования показали, что эзетимиб НЕ индуцирует ферменты системы цитохрома P450, что метаболизируются препарат. Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эзетимиба и препаратами, которые метаболизируются ферментами системы цитохрома P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазой.

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия эзетимиб при комбинированной терапии не влиял на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамиду или мидазолану. Циметидин при комбинированной терапии с эзетимиба не влиял на биодоступность эзетимиба.

Антациды. Одновременный прием антацидов приводит к снижению степени абсорбции эзетимиба, но не влияет на его биодоступность. Такое снижение степени абсорбции нельзя считать клинически значимым.

Холестирамин. При комбинированном применении с холестирамином среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) суммарного эзетимиба (эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид) уменьшалось примерно на 55%. При добавлении эзетимиба к колестирамина постепенное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) может замедлиться. Фибраты. Если пациенты получают фенофибрат и эзетимиб, врачи должны быть проинформированы о возможном риске возникновения холелитиаза и заболевания желчного пузыря. При подозрении на холелитиаз у пациента, получает эзетимиб и фенофибрат, показаны обследование желчного пузыря, а такую терапию следует прекратить (см. Раздел «Побочные реакции»).

Одновременное применение фенофибрата или гемфиброзила незначительно повысило общую концентрацию эзетимиба (примерно в 1,5 и 1,7 раза соответственно).

Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами не изучались.

Фибраты могут повышать выделение холестерина в желчь, что приводит к холелитиазу. В исследованиях на животных эзетимиб иногда повышал уровень холестерина в желчи, но не у всех видов. Литогенный риск, связанный с терапевтическим применением эзетимиба, нельзя исключить.

Статины. Никакой клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не было обнаружено при комбинированном приеме эзетимиба с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином или розувастатином.

Циклоспорин. В ходе исследования с участием 8 пациентов после трансплантации почки с клиренсом креатинина  $> 50$  мл / мин при стабильной дозе циклоспорина 1 доза эзетимиба 10 мг приводит к повышению в 3,4 раза (диапазон составляет от 2,3 до 7,9 раза) средней AUC общего эзетимиба по сравнению с соответствующим показателем в контрольной популяции здоровых пациентов, получавших только эзетимиб, в другом исследовании ( $n = 17$ ). Еще в одном исследовании у пациента с трансплантированной почкой и тяжелой почечной недостаточностью, который получал циклоспорин и много других лекарственных средств, зафиксировано 12-кратное увеличение экспозиции общего эзетимиба по сравнению с контрольными пациентами, получавшими только эзетимиб. Во время перекрестного исследования с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев ежедневное введение 20 мг эзетимиба в течение 8 дней с одной дозой 100 мг циклоспорина на 7-й день привело к увеличению AUC циклоспорина в среднем на 15% (диапазон от уменьшения на 10% до увеличения на 51%) по сравнению с соответствующим показателем при введении одной дозы 100 мг циклоспорина. Контролируемое исследование влияния одновременного приема эзетимиба на экспозицию циклоспорина у пациентов с трансплантированной почкой не проводили. Следует с осторожностью начинать лечение эзетимиба пациентами, которые принимают циклоспорин. У пациентов, принимающих эзетимиб и циклоспорин, следует проверять концентрации циклоспорина.

Антикоагулянты. Одновременное применение эзетимиба (10 мг 1 раз в сутки) не имело значительного влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в ходе исследования с участием 12 здоровых взрослых мужчин. Однако были послерегистрационные сообщения об увеличении международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, которым эзетимиб добавляли к варфарину или флуиндиону. Если эзетимиб применять на фоне приема варфарина, другой кумаринового антикоагулянта или флуиндиону, следует должным образом проверять МНО.

Дети. Исследование взаимодействия проводились у взрослых.

## Особливості застосування

При одновременном приеме эзетимиба с любым статином следует ознакомиться с инструкцией по применению для этого конкретного лекарственного средства.

### Ферменты печени

В контролируемых исследованиях сопутствующей терапии у пациентов, которые получают эзетимиб со статинами, наблюдались последовательные повышение уровня трансаминаз (в 3 или более раз выше верхней границы нормы [ВМН]). При приеме комбинации эзетимиба со статинами следует проводить функциональные печеночные пробы в начале терапии и в соответствии с рекомендациями по статинам.

В улучшенном сокращении результатов: международное исследование эффективности Виторуны (IMPROVE-IT), 18144 пациента с ишемической болезнью сердца и случаями ГКС в анамнезе были рандомизированы для приема эзетимиба / симвастатина 10/40 мг ежедневно (n = 9067) или симвастатина 40 мг ежедневно (n = 9077). В течение среднего периода наблюдения 6 лет частота последовательного повышения трансаминаз (в 3 или более раз выше верхней границы нормы) составляла 2,5% для эзетимиба / симвастатина и 2,3% для симвастатина.

В контролируемом клиническом исследовании, в котором более 9000 пациентов с хроническим заболеванием почек были рандомизированы для приема эзетимиба 10 мг в комбинации с симвастатином 20 мг ежедневно (n = 4650) или плацебо (n = 4620), (средний период наблюдения 4,9 года) частота последовательного повышения трансаминаз (в 3 или более раз выше верхней границы нормы) составляла 0,7% для эзетимиба в комбинации с симвастатином и 0,6% для плацебо.

### Скелетные мышцы

В пострегистрационный период сообщали о случаях миопатии и рабдомиолиза при применении эзетимиба. Большинство пациентов, у которых развился рабдомиолиз, принимали статин одновременно с эзетимибом. Однако о случаях рабдомиолиза сообщали очень редко при монотерапии эзетимибом, и в случае добавления эзетимиба к другим средствам, с которыми, как известно, связан повышенный риск возникновения рабдомиолиза. При подозрении на миопатию, что проявляется симптомами со стороны мышц или повышением уровня КФК более чем в 10 раз от верхней границы нормы, следует немедленно прекратить прием эзетимиба, любого статина и любого из других препаратов, которые

пациент принимает одновременно. Всех пациентов, начинающих лечение эзетимиба, нужно проинформировать о риске возникновения миопатии и необходимости срочно сообщать о появлении боли в мышцах,

В исследовании IMPROVE-IT 18144 пациенты с ишемической болезнью сердца и случаями ГКС в анамнезе были рандомизированы для приема эзетимиба / симвастатина 10/40 мг ежедневно (n = 9067) или симвастатина 40 мг ежедневно (n = 9077). В течение среднего периода наблюдения 6 лет частота миопатии составляла 0,2% для эзетимиба / симвастатина и 0,1% для симвастатина, где миопатия определялась как мышечная слабость или боль непонятной этиологии с уровнем КФК в сыворотке крови в 10 или более раз выше ВМН или двумя последовательными результатами КФК в 5 или более раз и в 10 раз меньше ВМН. Частота рабдомиолиза составляла 0,1% для эзетимиба / симвастатина и 0,2% для симвастатина,

В клиническом исследовании, в котором более 9000 пациентов с хроническим заболеванием почек были рандомизированы для приема эзетимиба 10 мг в комбинации с симвастатином 20 мг ежедневно (n = 4650) или плацебо (n = 4620), (средний период наблюдения 4,9 года), частота миопатии / рабдомиолиза составляла 0,2% для эзетимиба в комбинации с симвастатином и 0,1% для плацебо.

### Печеночная недостаточность

Поскольку эффекты повышенного содержания эзетимиба у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени неизвестны, эзетимиб не рекомендуется для применения этой категории пациентов.

### Дети

Известно, что эффективность и безопасность эзетимиба у пациентов в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или несемейной гиперхолестеринемией оценивали в плацебо-контролируемом клиническом исследовании в течение 12 недель. Влияние эзетимиба в течение периода лечения более 12 недель в этой возрастной группе не изучали.

Влияние эзетимиба не изучались у пациентов в возрасте до 6 лет.

Известно, что эффективность и безопасность эзетимиба, что назначали в комбинации с симвастатином пациентам в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, оценивались в контролируемом клиническом исследовании с участием мальчиков (стадия Таннера II или выше) и девочек (не менее чем через год после менархе).

Во время этого ограниченного контролируемого исследования вообще не наблюдалось ни одного заметного влияния на рост и половое созревание мальчиков и девочек подросткового возраста и никакого действия на продолжительность менструального цикла у девочек. Однако действие эзетимиба на рост и половое созревание в течение периода лечения более 33 недель не изучали.

Безопасность и эффективность эзетимиба, что назначали в комбинации с симвастатином в дозе более 40 мг в сутки, детям в возрасте от 10 до 17 лет, не изучались.

Безопасность и эффективность эзетимиба, что назначали в комбинации с симвастатином, детям в возрасте до 10 лет, не изучали.

Долгосрочную эффективность терапии эзетимиба у пациентов в возрасте до 17 лет для снижения заболеваемости и летальности в зрелом возрасте не исследовали.

#### Фибраты

Безопасность и эффективность эзетимиба при применении с фибратами не установлена.

При подозрении на холелитиаз у пациента, получает эзетимиб и фенофибрат, показаны обследование желчного пузыря, а такую терапию следует прекратить.

#### Циклоспорин

Следует с осторожностью начинать лечение эзетимиба пациентами, которые принимают циклоспорин. У пациентов, принимающих эзетимиб и циклоспорин, следует проверять концентрации циклоспорина.

#### Антикоагулянты

Если эзетимиб применять на фоне приема варфарина, другой кумаринового антикоагулянта или флуиндиону, следует должным образом проверять международное нормализованное отношение (МНО).

#### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Исследований влияния на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами не проводили. Но следует учитывать, что сообщали о головокружении при управлении автомобилем и другими механизмами.

## **Застосування у період вагітності або годування груддю**

Терапія езетимиба в комбінації со статинами протипоказана в період вагітності і годування груддю (см. Розділ «Протипоказання»); слід ознайомитися з інструкцією по застосуванню для цього статина.

### *Вагітність*

Езетиміб слід призначати тільки вагітним жінкам, якщо це явно необхідно. Клінічні дані про застосування езетимиба в період вагітності відсутні. Дослідження на тваринах з використанням езетимиба як монотерапії показали відсутність прямого або косвенного шкідливого впливу на вагітність, фетоембріональний розвиток, народження або постнатальний період розвитку.

### *Годування груддю*

Езетиміб не слід застосовувати в період годування груддю. Дослідження на мишах показали, що езетиміб проникає в молоко лактуючих тварин. Невідомо, проникає езетиміб в грудне молоко.

### *Фертильність*

Клінічні дані про вплив езетимиба на фертильність людини відсутні. Езетиміб не показав ніякого впливу.

## **Спосіб застосування та дози**

Впродовж всього курсу лікування езетимиба пацієнт повинен дотримуватися стандартної ліпідоснижальної дієти.

### *Дозування*

Рекомендована доза езетимиба становить 10 мг (1 таблетка) в добу.

При додаванні езетимиба до статина слід продовжити прийом початкової дози цього препарату або більш високої дози статина, яка вже була призначена. В такому випадку слід ознайомитися з інструкцією по застосуванню цього статина.

Застосування пацієнтам з ішемічною хворобою серця і випадками ГКС в анамнезі

Для поступового зниження ризику виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і випадками ГКС в анамнезі

эзетимиб (10 мг) можно применять в комбинации со статинами с подтвержденным благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Сопутствующий прием с СЕКВЕСТРАНТЫ желчных кислот

Прием эзетимиба следует проводить не позднее чем за 2 часа до или не ранее чем через 4 часа после введения СЕКВЕСТРАНТЫ желчной кислоты.

#### Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста не требуются коррекции дозы.

#### *Печеночная недостаточность*

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5 - 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Лечение эзетимиба Не рекомендуется пациентам с умеренным (7 - 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени.

#### *Почечная недостаточность*

Пациенты с почечной недостаточностью не требуются коррекции дозы.

#### Способ применения

Препарат применять перорально. Эзетимиб можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

#### **Діти**

В начале лечения необходим контроль специалиста.

Дети и подростки в возрасте от 6 лет известно, что безопасность и эффективность по применению эзетимиба детям в возрасте от 6 до 17 лет не установлена. Имеющиеся в настоящее время данные приводятся в разделах «Фармакодинамика», «Особенности применения», «Побочные реакции», но рекомендации по дозировке невозможны.

При приеме эзетимиба со статинами следует ознакомиться с инструкцией по применению по дозировке для детей.

Дети до 6 лет: известно, что безопасность и эффективность по применению эзетимиба детям до 6 лет не установлена. Информация отсутствует.

#### **Передозування**

В исследованиях введение эзетимиба 50 мг / сутки 15 здоровым участникам в течение 14 дней или 40 мг / сут 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в течение до 56 дней, как правило, хорошо переносилось. У животных токсичность не отмечено, после однократного приема доз 5000 мг / кг эзетимиба у крыс и мышей и 3000 мг / кг у собак.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки эзетимиба; в большинстве случаев передозировки не повлекло нежелательных явлений. Нежелательные явления, которые наблюдались не были серьезными. В случае передозировки следует принять симптоматических и поддерживающих мероприятий.

## Побічні реакції

Ниже приведен список побочных реакций (клинические исследования и послерегистрационный период). В исследованиях продолжительностью до 112 недель эзетимиб в дозе 10 мг в сутки вводили отдельно 2396 пациентам или в комбинации со статинами 11308 пациентам или фенофибратом 185 пациентам. Побочные реакции, как правило, были незначительными и кратковременными. Общая частота побочных реакций была подобной между эзетимиба и плацебо. Аналогично, частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была сопоставимой между эзетимиба и плацебо.

Эзетимиб в качестве монотерапии или в комбинации со статинами

Нижеприведенные побочные реакции наблюдались в клинических исследованиях у пациентов, лечившихся эзетимиба (N = 2396), и возникали чаще, чем в группе плацебо (N = 1159), либо наблюдались у пациентов, лечившихся эзетимиба сопутствующее со статинами (N = 11308), и возникали чаще, чем в группе приема только статина (N = 9361). Побочные реакции в послерегистрационный период были получены из сообщений, в которых эзетимиб вводили либо отдельно, либо сопутствующее со статинами.

Частота возникновения побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1 / 1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1 / 10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

| Монотерапия эзетимиба |                  |         |
|-----------------------|------------------|---------|
| Классы систем органов | Побочные реакции | частота |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                         |         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Со стороны обмена веществ и питания                                             | снижение аппетита                                                                                                                                                       | нечасто |
| Со стороны сосудистой системы                                                   | приливы; гипертензия                                                                                                                                                    | нечасто |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения            | кашель                                                                                                                                                                  | нечасто |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                           | боль в животе; диарея метеоризм                                                                                                                                         | часто   |
|                                                                                 | диспепсия<br>гастроэзофагеальный рефлюкс; тошнота                                                                                                                       | нечасто |
| Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани                               | артралгия мышечные спазмы; боль в шее                                                                                                                                   | нечасто |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                      | усталость                                                                                                                                                               | часто   |
|                                                                                 | боль в груди, боль                                                                                                                                                      | нечасто |
| Лабораторные исследования                                                       | Повышение АЛТ и / или АСТ; повышение уровня КФК в сыворотке крови<br>повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы;<br>результаты функциональных печеночных проб вне нормы | нечасто |
| Дополнительные побочные реакции при одновременном приеме эзетимиба со статинами |                                                                                                                                                                         |         |
| Классы систем органов                                                           | побочные реакции                                                                                                                                                        | частота |
| Со стороны нервной системы                                                      | головная боль                                                                                                                                                           | часто   |
|                                                                                 | парестезии                                                                                                                                                              | нечасто |

|                                                   |                                                 |         |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|
| Со стороны желудочно-кишечного тракта             | сухость во рту; гастрит                         | нечасто |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                | зуд сыпь, крапивница                            | нечасто |
| Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани | миалгия                                         | часто   |
|                                                   | боль в спине; слабость мышц; боль в конечностях | нечасто |
| Общие нарушения и реакции в месте введения        | астения периферические отеки                    | нечасто |
| Лабораторные исследования                         | Повышение АЛТ и / или АСТ                       | часто   |

Послерегистрационный период (с статинами или без него)

|                                                          |                                                                                        |             |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Классы систем органов                                    | побочные реакции                                                                       | частота     |
| Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы | тромбоцитопения                                                                        | неизвестные |
| Со стороны иммунной системы                              | гиперчувствительность, включая сыпь, крапивницу, анафилаксию и ангионевротический отек | неизвестные |
| Психические нарушения                                    | депрессия                                                                              | неизвестные |
| Со стороны нервной системы                               | головокружение парестезии                                                              | неизвестные |

|                                                                      |                                   |             |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | одышка                            | неизвестные |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                | панкреатит запор                  | неизвестные |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей                             | гепатит холелитиаз;<br>холецистит | неизвестные |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                                   | мультиформная эритема             | неизвестные |
| Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани                    | миалгия миопатия /<br>рабдомиолиз | неизвестные |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                           | астения                           | неизвестные |

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов со смешанной гиперлипидемией 625 пациентов получали лечение в течение периода до 12 недель и 576 пациентов в течение периода до 1 года. В этом исследовании 172 пациентов, получавших лечение эзетимиба и фенофибратом, завершили 12-недельное лечение, а 230 пациентов, получавших лечение эзетимиба и фенофибратом (в том числе 109 пациентов, получавших эзетимиб в качестве монотерапии в течение первых 12 недель), завершили годовалого лечения. Это исследование было разработано не для сравнения групп лечения на предмет возникновения редких явлений. Частоты (95% ДИ) для клинически важных повышений (в 3 раза выше верхней границы нормы, последовательное) уровней сывороточных трансаминаз составили 4,5% (1,9 и 8,8) и 2,7% (1,2 и 5, 4) для монотерапии фенофибратом и одновременного применения эзетимиба с фенофибратом соответственно, скорректированным для экспозиции лечения. Соответствующие показатели частоты для холецистэктомии составляли 0,6% (0,0 и 3,1) и 1,7% (0,6 и 4,0) для монотерапии фенофибратом и одновременного применения эзетимиба с фенофибратом соответственно, скорректированным на для экспозиции лечения .

#### *Дети (в возрасте от 6 до 17 лет)*

Известно, что в ходе исследования с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или несемейной гиперхолестеринемией (n = 138) наблюдались повышение уровня АЛТ и / или АСТ (в 3 или более раз выше верхней границы нормы, последовательное) в 1 , 1% (1 пациент) пациентов, получавших лечение эзетимиба по сравнению с 0% в группе плацебо. Повышений уровней КФК (в 10 и более раз выше верхней границы нормы) не наблюдалось. О случаях миопатии не сообщали.

Известно, что во время другого исследования с участием подростков (в возрасте от 10 до 17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (N = 248), наблюдались повышение АЛТ и / или АСТ (в 3 или более раз выше верхней границы нормы, последовательное) в 3% (4 пациентов) в группе эзетимиба / симвастатина по сравнению с 2% (2 пациента) в группе монотерапии симвастатином; эти показатели составляли соответственно 2% (2 пациента) и 0% в отношении повышения КФК (КФК) в 10 и более раз выше верхней границы нормы. О случаях миопатии не сообщали.

В этом исследовании не сравнивали редкие побочные реакции на препарат.

#### *Пациенты с ишемической болезнью сердца и случаями ГКС в анамнезе*

В исследовании IMPROVE-IT (см. Раздел «Фармакодинамика») с участием 18 144 пациентов, получавших эзетимиб / симвастатин 10/40 мг (n = 9067; из которых 6% пациентам были повышены дозы эзетимиба / симвастатина в 10/80 мг) или симвастатин 40 мг (n = 9077, из них 27% были повышены дозы симвастатина до 80 мг), профили безопасности были одинаковыми в течение среднего периода наблюдения 6 лет. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений составила 10,6% у пациентов, получавших эзетимиб / симвастатин, и 10,1% у пациентов, получавших симвастатин. Частота миопатии составила 0,2% для эзетимиба / симвастатина и 0,1% для симвастатина, где миопатия определялась как мышечная слабость или боль непонятной этиологии с уровнем КФК в сыворотке крови в 10 или более раз выше верхней границы нормы или двумя последовательными результатами КФК в 5 или более раз выше и в 10 раз меньше ВМН. Частота рабдомиолиза составляла 0,1% для эзетимиба / симвастатина и 0,2% для симвастатина, где рабдомиолиз определяли как мышечную слабость или боль непонятной этиологии с уровнем КФК в сыворотке крови в 10 или более раз выше верхней границы нормы с признаками повреждения почек, в 5 или более раз выше и в 10 раз меньше ВМН дважды подряд с признаками повреждения почек или уровнем КФК  $\geq 10000$  МЕ / л без признаков повреждения почек. Частота последовательного повышения трансаминаз (в 3 или более раз выше верхней границы нормы) составляла 2,5% для эзетимиба / симвастатина и 2,3% для симвастатина (см. «Особенности применения»). Побочные эффекты, связанные с желчным пузырем, виднелись в 3,1% против 3,5% пациентов, получавших эзетимиб / симвастатин и симвастатин соответственно. Частота госпитализации из-за холецистэктомии составляла 1,5% в обеих группах лечения. Рак (что определяли как любое новое злокачественную опухоль) был диагностирован во время исследования в 9,4% против 9,5% соответственно.

#### *Пациенты с хроническим заболеванием почек*

В исследовании по защите сердца и почек (SHARP) (см. Раздел «Фармакодинамика») с участием более 9000 пациентов, получавших фиксированную комбинацию эзетимиба 10 мг с симвастатином 20 мг ежедневно (n = 4650) или плацебо (n = 4620), профили безопасности были сопоставимы в течение среднего периода наблюдения 4,9 года. В этом исследовании были зарегистрированы только серьезные побочные реакции и прекращения лечения из-за любые побочные реакции. Частота прекращения лечения из-за побочных реакции была сопоставимой (10,4% у пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, и 9,8% у пациентов, получавших плацебо). Частота миопатии / рабдомиолиза составляла 0,2% у пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, и 0,1% у пациентов, получавших плацебо. Последовательное повышение трансаминаз (в 3 раза выше верхней границы

нормы) наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином по сравнению с 0,6% пациентов, получавших плацебо (см. Раздел «Особенности применения»). В этом исследовании не было статистически достоверного увеличения частоты предварительно определенных побочных реакций, включая рак (9,4% для эзетимиба в комбинации с симвастатином, 9,5% для плацебо), гепатит, холецистэктомию или осложнения желчных камней или панкреатита.

#### *Данные лабораторных исследований*

Во время контролируемых клинических исследований монотерапии клинически значимое повышение сывороточных трансаминаз (АЛТ и / или АСТ в 3 или более раз выше верхней границы нормы) было подобным в эзетимиба (0,5%) и плацебо (0,3%). В исследованиях комбинированной терапии частота появления составила 1,3% у пациентов, сопутствующее принимали эзетимиб и статин, и 0,4% у пациентов, принимавших только статин. Подобное повышение обычно было бессимптомное, не связанное с холестазом, а показатели возвращались к исходному уровню после отмены терапии или при продолжении лечения.

В клинических исследованиях наблюдалось повышение КФК в 10 или более раз выше верхней границы нормы в 4 из 1674 пациентов (0,2%), принимавших только эзетимиб по сравнению с 1 по 786 пациентов (0,1%), принимавших плацебо, и в 1 из 917 пациентов (0,1%), принимавших эзетимиб сопутствующее со статинами, по сравнению с 4 по 929 пациентов (0,4%), принимавших только статин. Не было преимущества в появлении миопатии или рабдомиолиза при приеме эзетимиба по сравнению с соответствующей группой контроля (плацебо или только статин).

#### *Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Очень важно сообщать о подозреваемых побочных реакции, возникшие после регистрации препарата. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения «польза / риск» применения этого лекарственного средства. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых побочных реакциях с помощью национальной системы сообщений.

### **Термін придатності**

5 лет.

### **Умови зберігання**

Хранить при температуре не выше 30 ° С. Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от влаги месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной пачке.

**Категорія відпуску**

По рецепту.

**Виробник**

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

1165, г. Будапешт, ул. Бекеньфелди, 118-120, Венгрия.

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).