

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛПОБОН

(LIPOBON)

Склад:

діюча речовина: езетиміб;

1 таблетка містить езетимібу 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, манітол, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, повідон-K25, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору продовгуваті таблетки з кодом «E 611» з одного боку та без жодних гравіювань з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Інші ліпідомодифікуючі засоби. Код АТХ С10А Х09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію холестерину та відповідних рослинних стеролів. Езетиміб є перорально активним та має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних препаратів (наприклад, статинів, секвестрантів жовчних кислот (смоли), кислотних похідних фібрів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику.

Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки і пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи доставку інтестинального холестерину у печінку; статини знижують синтез холестерину у печінці, і разом ці механізми забезпечують додаткове зниження холестерину.

Після двотижневого клінічного застосування у 18 пацієнтів з гіперхолестеринемією езетиміб на 54 % знижував абсорбцію холестерину порівняно з плацебо.

Фармакодинамічні ефекти

Була проведена серія доклінічних досліджень для визначення селективності езетимібу щодо пригнічення абсорбції холестерину. Езетиміб пригнічував абсорбцію [^{14}C]-холестерину без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів А і D.

Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність та летальність змінюються у прямій залежності від рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ та в оберненій від рівня ХС ЛПВЩ.

Застосування езетимібу зі статином ефективно знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гострим коронарним синдромом (ГКС) в анамнезі.

Клінічна ефективність та безпека

У контрольованих клінічних дослідженнях езетиміб у якості монотерапії, а також із супутнім застосуванням зі статином значно знижував загальний холестерин (загальний ХС), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїн В (Апо-В) та тригліцериди (ТГ) і підвищував холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у пацієнтів із гіперхолестеринемією.

Первинна гіперхолестеринемія

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому дослідженні 769 пацієнтів з гіперхолестеринемією, які вже отримують монотерапію статинами та не відповідають цілі ХС ЛПНЩ відповідно до Національної освітньої програми з холестерину (NCEP) (від 2,6 до 4,1 ммоль/л [від 100 до 160 мг/дл], залежно від базових характеристик), були рандомізовані для прийому езетимібу 10 мг або плацебо, на додаток до поточної терапії статинами.

Серед пацієнтів, які отримували статини і які не відповідали цілі ХС ЛПНЩ на початковому етапі (~ 82 %), значно більше пацієнтів, рандомізованих для прийому езетимібу, досягнули цілі ХС ЛПНЩ в кінцевій точці дослідження порівняно з пацієнтами, рандомізованими для прийому плацебо, відповідно 72 % та 19 %. Відповідні зниження ХС ЛПНЩ суттєво відрізнялися (25 % та 4 % для езетимібу порівняно з плацебо відповідно). Крім того, езетиміб, доданий до поточної терапії статинами, суттєво знизив загальний ХС, Апо-В, ТГ і підвищив ХС ЛПВЩ порівняно з плацебо. Езетиміб або плацебо, додані до терапії статинами, зменшив середній С-реактивний білок на 10 % або 0 % від початкового рівня відповідно.

У двох подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих 12-тижневих дослідженнях з участю 1719 пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією езетиміб у дозі 10 мг суттєво знизив загальний ХС (13 %), ЛПНЩ (19 %), Апо-В (14 %) і ТГ (8 %) і підвищив ХС ЛПВЩ (3 %) порівняно з плацебо. Крім того, езетиміб не впливав на концентрацію жиророзчинних вітамінів А, D та Е, не впливав на протромбіновий час, і, як інші ліпідознижувальні препарати, не заважав продукуванню адренкортикального стероїдного гормону.

У багатоцентровому подвійному сліпому контрольованому клінічному дослідженні (ENHANCE)

720 пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією були рандомізовані для прийому езетимібу 10 мг у комбінації з симвастатином 80 мг (n = 357) або симвастатину 80 мг (n = 363) протягом 2 років. Основною метою дослідження було вивчення ефекту комбінованої терапії езетимібом/симвастатином на товщину інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій порівняно з монотерапією симвастатином. Вплив цього сурогатного маркера на серцево-судинну захворюваність та летальність все ще не продемонстровано. Первинна кінцева точка, зміна середньої ТІМ всіх шести сегментів сонних артерій, не відрізнялася значною мірою (p = 0,29) між двома групами лікування, як було визначено за допомогою ультразвукового дослідження у В-режимі. При застосуванні езетимібу 10 мг у комбінації з симвастатином 80 мг або тільки симвастатину 80 мг, товщина інтима-медіа збільшилася відповідно на 0,0111 мм і 0,0058 мм відповідно протягом дворічного дослідження (початкова товщина ТІМ сонних артерій – 0,68 мм та 0,69 мм відповідно).

Езетиміб 10 мг у комбінації з симвастатином 80 мг зменшив рівень ХС ЛПНЩ, загальний ХС, Апо-В і ТГ значно більше, ніж симвастатин 80 мг. Процентне збільшення ХС ЛПВЩ було подібним для двох груп лікування. Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні езетимібу 10 мг в комбінації з симвастатином 80 мг, відповідали його відомому профілю безпеки.

Діти

У багатоцентровому подвійному сліпому контрольованому дослідженні 138 пацієнтів (59 хлопчиків та 79 дівчат) віком від 6 до 10 років (середній вік 8,3 року) із гетерозиготною сімейною або несімейною гіперхолестеринемією (ГеСГ) з початковими рівнями ХС ЛПНЩ між 3,74 і 9,92 ммоль/л були рандомізовані для прийому езетимібу 10 мг або плацебо протягом 12 тижнів.

На 12-му тижні езетиміб суттєво знизив загальний ХС (-21 % проти 0 %), ХС ЛПНЩ (-28 % проти -1 %), Апо-В (-22 % проти -1 %), ХС ЛПВЩ (-26 % проти 0 %) порівняно з плацебо. Результати для двох груп лікування були подібними для ТГ та ХС ЛПВЩ (-6 % проти 8 % та 2 % проти 1 % відповідно).

У багатоцентровому подвійному сліпому контрольованому дослідженні 142 хлопчики (стадія Таннера II або вище) та 106 дівчаток після менархе віком від 10 до 17 років (середній вік 14,2 років) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГеСГ) з початковими рівнями ХС ЛПНЩ між 4,1 та 10,4 ммоль/л були рандомізовані для прийому езетимібу 10 мг супутньо з симвастатином (10, 20 або 40 мг) або тільки симвастатину (10, 20 або 40 мг) протягом 6 тижнів, супутньо з езетимібом і 40 мг симвастатину або тільки 40 мг симвастатину протягом наступних 27 тижнів з подальшим відкритим супутнім прийомом езетимібу та симвастатину (10 мг, 20 мг або 40 мг) протягом 20 тижнів.

На 6-му тижні езетиміб із супутнім застосуванням симвастатину (всі дози) суттєво зменшив загальний ХС (38 % проти 26 %), ХС ЛПНЩ (49 % проти 34 %), Апо-В (39 % проти 27 %), ХС ЛПВЩ (47 % проти 33 %) порівняно з монотерапією симвастатином (всі дози). Результати для двох груп лікування були подібними для ТГ та ХС ЛПВЩ (-17 % проти -12 % та 7 % проти 6 % відповідно). На 33-му тижні результати були сумісними з результатами на 6-му тижні, і значно більше пацієнтів, які отримували езетиміб та 40 мг симвастатину (62 %) досягли ідеальної мети відповідно до NCEP AAR (< 2,8 ммоль/л [110 мг/дл]) для ХС ЛПНЩ порівняно з тими, хто отримував 40 мг симвастатину (25 %). На 53-му тижні, наприкінці відкритого додаткового дослідження, вплив на ліпідні параметри зберігався.

Безпека та ефективність езетимібу, що призначали у комбінації з симвастатином у дозі більше 40 мг на добу, дітям віком від 10 до 17 років, не вивчалися. Безпеку та ефективність езетимібу, що призначали у комбінації з симвастатином, дітям віком до 10 років, не вивчали. Довгострокова ефективність терапії езетимібом у пацієнтів віком до 17 років для зниження захворюваності та летальності у зрілому віці не досліджувалася.

Профілактика серцево-судинних подій

Поліпшене скорочення результатів: міжнародне дослідження ефективності Віторіну (IMPROVE-IT) – це багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження з активним контролем з участю 18144 пацієнтів, які були включені протягом 10 днів після госпіталізації через гострий коронарний синдром (ГКС, гострий інфаркт міокарда [ІМ] або нестабільна стенокардія [НС]). На момент прояву ГКС ХС ЛПНЩ пацієнтів був ≤ 125 мг/дл ($\leq 3,2$ ммоль/л), якщо вони не отримували ліпідознижувальну терапію, або ≤ 100 мг/дл ($\leq 2,6$ ммоль/л), якщо вони отримували ліпідознижувальну терапію. Усі пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для прийому або езетимібу/симвастатину 10/40 мг ($n = 9067$) або симвастатину 40 мг ($n = 9077$) та знаходилися під наглядом у середньому 6 років.

Середній вік пацієнтів становив 63,6 року; 76 % були чоловічої статі, 84 % були кавказької національності та 27 % мали діабет. Середній показник ХС ЛПНЩ на момент вивчення кваліфікаційної події був 80 мг/дл (2,1 ммоль/л) для ліпідознижувальної терапії ($n = 6390$) та

101 мг/дл (2,6 ммоль/л) для тих пацієнтів, які не отримували попередню ліпідознижувальну терапію ($n = 11\,594$). До госпіталізації у зв'язку з ГКС 34 % пацієнтів отримували терапію статинами. Протягом 1 року середній показник ХС ЛПНЩ для пацієнтів, які продовжували терапію, становив 53,2 мг/дл (1,4 ммоль/л) для групи езетимібу/симвастатину і 69,9 мг/дл (1,8 ммоль/л) для групи монотерапії симвастатину. Значення ліпідів загалом були отримані для пацієнтів, які залишилися в досліджуваній терапії.

Первинною кінцевою точкою була комбінація, що включала летальний наслідок з причини серцево-судинної патології, гострий коронарний синдром (ГКС, що визначався як нелетальний інфаркт міокарда, задокументована нестабільна стенокардія, яка потребувала госпіталізації, або будь-яка процедура коронарної реваскуляризації, яка проходила як мінімум через 30 днів після призначення рандомізованого лікування) і нелетальний інсульт. Дослідження показали, що лікування езетимібом при додаванні до симвастатину забезпечує поступову перевагу у зменшенні первинної комбінованої кінцевої точки летального наслідку з причини серцево-судинної патології, ГКС та нелетального інсульту порівняно з симвастатином (відносний ризик знижується на 6,4 %, $p = 0,016$). Первинна кінцева точка спостерігалася у 2572 з 9067 пацієнтів (7-річний показник на основі методу Каплана-Меєра [KM] 32,72 %) в групі езетимібу/симвастатину та 2742 з 9077 пацієнтів (7-річний показник на основі методу KM 34,67 %) у групі симвастатину. (див. Рис.1 і Таблицю 1). Очікується, що ця додаткова перевага буде схожою з одночасним введенням інших статинів, які показали свою ефективність у зменшенні ризику серцево-судинних подій. Загальна летальність у цій групі високого ризику не змінилася (див. Таблицю 1).

Для всіх інсультів існувала загальна перевага; проте спостерігалось невелике незначне

збільшення геморагічного інсульту в групі езетимібу-симвастатину порівняно з симвастатином (див. Таблицю 1). Ризик геморагічного інсульту при застосуванні езетимібу разом із високоактивними статинами у довгострокових дослідженнях результатів не був оцінений.

Лікувальний ефект езетимібу/симвастатину загалом відповідав загальним результатам у багатьох підгрупах, включаючи стать, вік, расу, наявність цукрового діабету в анамнезі, початкові рівні ліпідів, попередню терапію статинами, попередній інсульт та гіпертонію.

Рис. 1. Вплив езетимібу/симвастатину на первинну комбіновану кінцеву точку, що включає летальний наслідок з причини серцево-судинної патології, гострий коронарний синдром та нелетальний інсульт.



Основні серцево-судинні події за групами лікування у всіх рандомізованих пацієнтів у дослідженні IMPROVE-IT.

Таблиця 1.

Результат	Езетиміб/симвастатин 10/40 мг ^a (N = 9067)		Симвастатин 40 мг ^b (N = 9077)		Відношення ризиків (95 % ДІ)	р-значення
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Первинна комбінована кінцева точка						
(летальний наслідок з причини серцево-судинної патології, гострий коронарний синдром і нелетальний інсульт)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Вторинні комбіновані кінцеві точки						
Летальний наслідок через ішемічну хворобу серця (ІХС), нелетальний інфаркт міокарда (ІМ), термінова коронарна реваскуляризація після 30 днів	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
ГКС, нелетальний інсульт, летальний наслідок (всі причини)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035

Летальний наслідок з причини серцево-судинної патології, нелетальний ІМ, нестабільна стенокардія, яка потребувала госпіталізації, будь-яка реваскуляризація, нелетальний інсульт	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Компоненти первинної комбінованої кінцевої точки та відібрані кінцеві точки ефективності (перші випадки зазначеної події у будь-який час)						
Летальний наслідок з причини серцево-судинної патології	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Гострий коронарний синдром:						
Нелетальний ІМ	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Нестабільна стенокардія, яка потребувала госпіталізації	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Термінова коронарна реваскуляризація після 30 днів	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Нелетальний інсульт	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Усі ІМ (летальний та нелетальний)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Усі інсульти (летальний та нелетальний)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Негеморагічний інсульт ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Геморагічний інсульт	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Летальний наслідок з будь-якої причини	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 % пацієнтам доза езетимібу/симвастатину була підвищена до 10/80 мг.

^a 27 % пацієнтам доза симвастатину була підвищена до 80 мг.

^c 7-річний показник на основі методу Каплана-Меєра.

^d включає ішемічний інсульт або інсульт невизначеного типу.

Профілактика основних судинних подій при хронічному захворюванні нирок (ХЗН)

Дослідження щодо захисту серця та нирок (SHARP) – це багатонаціональне рандомізоване

плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження з участю 9438 пацієнтів із хронічним захворюванням нирок, третина з яких на початковому етапі знаходилися на діалізі. Загалом 4650 пацієнтам було призначено фіксовану дозу комбінації езетимібу 10 мг із симвастатином 20 мг, а 4620 – плацебо; пацієнти знаходилися під наглядом у середньому 4,9 року. Середній вік пацієнтів становив 62 роки; 63 % були чоловічої статі; 72 % були кавказької національності; 23 % мали діабет, а для тих, хто не отримував діаліз, середня оцінювана швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становила 26,5 мл/хв/1,73 м². Критеріїв введення ліпідів не було. Середній рівень ХС ЛПНЩ на початковому етапі становила 108 мг/дл. Через рік, у тому числі у пацієнтів, які більше не приймали досліджувані ліки, ХС ЛПНЩ знизився на 26 % при монотерапії симвастатином у дозі 20 мг та на 38 % при прийомі езетимібу у дозі 10 мг в комбінації з симвастатином у дозі 20 мг порівняно з плацебо.

Первинне порівняння, яке було визначено у протоколі SHARP, – це аналіз відповідно до початково призначеного лікування «основних судинних подій» (ОСП, що визначався як нелетальний ІМ або зупинка серця, інсульт або будь-яка процедура реваскуляризації) тільки в тих пацієнтів, які спочатку були рандомізовані в групу езетимібу в комбінації з симвастатином (n = 4193) або в групу плацебо (n = 4191). Вторинні аналізи включали аналогічну комбінацію, проаналізовану для всієї когорти, рандомізованої (на початковому етапі дослідження або через 1 рік) для прийому езетимібу в комбінації з симвастатином (n = 4650) або плацебо (n = 4620), а також компоненти цієї комбінації. Аналіз первинної кінцевої точки показав, що езетиміб у комбінації із симвастатином значно зменшив ризик розвитку судинних подій (749 пацієнтів з подіями у групі плацебо та 639 у групі езетимібу в поєднанні з групою симвастатину) з відносним зменшенням ризику на 16 % (p = 0,001). Тим не менше, цей план дослідження не дозволив зробити окремий внесок монокомпонентного езетимібу в ефективність, щоб значно зменшити ризик виникнення судинних подій у пацієнтів із ХЗН. Окремі компоненти ОСП у всіх рандомізованих пацієнтів представлені в Таблиці 2. Езетиміб у комбінації із симвастатином значно зменшив ризик інсульту та будь-якої реваскуляризації з незначними числовими відмінностями з перевагою езетимібу в комбінації з симвастатином при нелетальному ІМ та зупинці серця.

Основні судинні події за групами лікування у всіх рандомізованих пацієнтів у дослідженні SHARP^a.

Таблиця 2.

Результат	езетиміб 10 мг у комбінації з симвастатином 20 мг (N = 4650)	Плацебо (N = 4620)	Співвідношення ризiku (95 % ДІ)	P-значення
Основні судинні події	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77 - 0,94)	0,001
Нелетальний ІМ	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66 - 1,05)	0,12
Зупинка серця	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78 - 1,10)	0,38
Будь-який інсульт	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66 - 0,99)	0,038
Негеморагічний інсульт	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60 - 0,94)	0,011
Геморагічний інсульт	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78 - 1,86)	0,40

Будь-яка реваскуляризація	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68 – 0,93)	0,004
Основні атеросклеротичні події (ОАП) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74 – 0,94)	0,002

^aАналіз відповідно до початково призначеного лікування для всіх пацієнтів SHARP, рандомізованих для прийому езетимібу в комбінації з симвастатином або плацебо як на початковому етапі, так і через 1 рік.

^b ОАП; визначається як комбінація нелетального інфаркту міокарда, коронарної смерті, негеморагічного інсульту або будь-якої реваскуляризації.

Абсолютне зниження рівня холестерину ЛПНЩ, досягнутого езетимібом у комбінації з симвастатином, було нижчим серед пацієнтів з нижчим початковим рівнем ХС ЛПНЩ (< 2,5 ммоль/л) та пацієнтів, які отримували діаліз на початковому етапі, ніж у інших пацієнтів, а відповідне зниження ризику в цих двох групах було послаблено.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ)

У подвійному сліпому рандомізованому 12-тижневому дослідженні взяли участь 50 пацієнтів з клінічним та/або генотиповим діагнозом ГоСГ, які отримували аторвастатин або симвастатин (40 мг) з або без супутнього аферозу ЛПНЩ. Езетиміб супутньо з аторвастатином (40 або 80 мг) або симвастатином (40 або 80 мг) значно знизив рівень ХС ЛПНЩ на 15 % порівняно зі збільшенням дози симвастатину або монотерапією аторвастатином від 40 до 80 мг.

Гомозиготна ситостеролемія (фітостеролемія)

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому дослідженні 37 пацієнтів із гомозиготною ситостеноемією були рандомізовані для прийому езетимібу 10 мг (n = 30) або плацебо (n = 7). Деякі пацієнти отримували інше лікування (наприклад, статини, смоли). Езетиміб значно знизив обидва основні рослинні стероли, ситостерол та кампестерол, відповідно на 21 % та 24 % порівняно з початковим рівнем. Вплив зменшення ситостеролу на захворюваність та летальність у цій популяції невідомий.

Стеноз аорти

Дослідження симвастатину та езетимібу для лікування стенозу аорти (SEAS) – це багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження середньою тривалістю 4,4 роки з участю 1873 пацієнтів із безсимптомним стенозом аорти (СА), підтвердженим результатами Допплер-ехокардіографії, при якій швидкість потоку піку аорти була в межах від 2,5 до 4,0 м/с. Лише ті пацієнти, які, на думку лікарів, не потребували лікування статинами з метою зменшення ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, були зараховані у дослідження. Пацієнти були рандомізовані 1:1 для прийому плацебо або супутнього введення езетимібу 10 мг та симвастатину 40 мг щоденно.

Первинною кінцевою точкою була комбінація основних серцево-судинних подій (ОСП), до яких входив летальний наслідок з причини серцево-судинної патології, заміна аортального

клапана (ЗАК), застійна серцева недостатність (ЗСН) внаслідок прогресування СА, нелетальний інфаркт міокарда, шунтування коронарної артерії (ШКА), черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), госпіталізація при нестабільній стенокардії та негеморагічний інсульт. Ключовими вторинними кінцевими точками були комбінації підкласів категорій подій первинних кінцевих точок.

Порівняно з плацебо, езетиміб/симвастатин 10/40 мг несуттєво знизив ризик ОСП. Первинний результат спостерігався у 333 пацієнтів (35,3 %) у групі езетимібу/симвастатину та у 355 пацієнтів (38,2 %) у групі плацебо (відношення ризику в групі езетимібу/симвастатину 0,96; 95 % довірчий інтервал, від 0,83 до 1,12; $p = 0,59$). Заміна аортального клапана була проведена у 267 пацієнтів (28,3 %) у групі езетимібу/симвастатину та у 278 пацієнтів (29,9 %) у групі плацебо (відношення ризику 1,00; 95 % ДІ, від 0,84 до 1,18; $p = 0,97$). Менше пацієнтів мали ішемічні серцево-судинні події в групі езетимібу/симвастатину ($n = 148$), ніж у групі плацебо ($n = 187$) (відношення ризику, 0,78; 95 % ДІ, від 0,63 до 0,97; $p = 0,02$), головним чином через меншу кількість пацієнтів, які перенесли шунтування коронарної артерії.

Рак спостерігався частіше у групі езетимібу/симвастатину (105 проти 70, $p = 0,01$). Клінічна значущість цього спостереження є невизначеною, оскільки в дослідженні SHARP більша кількість пацієнтів з будь-яким уперше виявленим раком (438 у групі езетимібу/симвастатину та 439 в групі плацебо) не відрізнялися. Крім того, у дослідженні IMPROVE-IT загальна кількість пацієнтів з будь-якою новою злоякісною пухлиною (853 у групі езетимібу/симвастатину та 863 у групі симвастатину) істотно не відрізнялася, і тому пошук результатів дослідження SEAS не може бути підтверджений дослідженням SHARP або IMPROVE-IT.

Фармакокінетичні властивості

Абсорбція. Після прийому внутрішньо езетиміб швидко всмоктується та активно кон'югує з утворенням фармакологічно активного фенольного глюкуроніду (езетиміб-глюкуронід). Середня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається через 1 - 2 години для езетимібу-глюкуроніду і через 4 - 12 години для езетимібу. Абсолютну біодоступність езетимібу визначити неможливо, оскільки ця сполука нерозчинна у водному середовищі, придатному для ін'єкцій.

Одночасний прийом їжі (з низьким або високим вмістом жиру) не впливає на пероральну біодоступність езетимібу. Езетиміб можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Езетиміб та езетиміб-глюкоронід зв'язуються з білками плазми крові людини на 99,7 % та 88 - 92 % відповідно.

Метаболізм. Первинний метаболізм езетимібу відбувається в тонкому кишечнику і печінці шляхом кон'югації з глюкуронідом (реакція II фази) з подальшим виведенням із жовчю. Мінімальний окисний метаболізм (реакція I фази) спостерігався на всіх етапах трансформації. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід є основними речовинами, що визначаються у плазмі крові, та становлять приблизно 10 - 20 % і 80 - 90 % від загального вмісту препарату у плазмі відповідно. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід повільно виводяться з плазми крові в процесі кишково-печінкової рециркуляції. Період напіввиведення езетимібу та езетимібу-глюкуроніду становить приблизно 22 години.

Виведення. Після прийому добровольцями внутрішньо 20 мг ^{14}C -езетимібу у плазмі крові було виявлено приблизно 93 % сумарного езетимібу від загальної радіоактивності плазми. Приблизно 78 % і 11 % прийнятої радіоактивної дози було виведено з калом і сечею відповідно

протягом 10 днів. Через 48 годин сліди радіоактивності у плазмі крові не виявлялися.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Фармакокінетика езетимібу схожа у дітей віком від 6 років і дорослих. Фармакокінетичних даних щодо застосування дітям віком до 6 років немає. Клінічний досвід у дітей і підлітків включає пацієнтів з ГоСГ, ГеСГ або ситостеринемією.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) концентрація у плазмі крові загального езетимібу приблизно вдвічі вища, ніж у молодших пацієнтів (18 – 45 років). Зниження ХС ЛПНЩ і профіль безпеки приблизно однакові у пацієнтів літнього віку і молодих пацієнтів, які приймають езетиміб. Тому для пацієнтів літнього віку немає потреби в корекції дози.

Печінкова недостатність

Після одноразового прийому 10 мг езетимібу значення середньої площі під кривою «концентрація – час» (AUC) для загального езетимібу було в 1,7 раза вищим у пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (5 – 6 балів за шкалою Чайлда-П'ю), ніж у здорових добровольців. Протягом 14-денного дослідження з багаторазовим прийомом езетимібу (по 10 мг щодня) у пацієнтів із печінковою недостатністю помірного ступеня (7 – 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) значення AUC для загального езетимібу зростало приблизно в 4 рази в 1-й та 14-й день порівняно з таким показником у здорових добровольців. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого ступеня корекція дози не потрібна. Оскільки ефекти підвищеного вмісту езетимібу у пацієнтів із печінковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) невідомі, езетиміб не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Після одноразового прийому 10 мг езетимібу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю ($n = 8$; кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв/1,73 м²) середнє значення AUC для загального езетимібу зростало приблизно в 1,5 раза порівняно з таким показником у здорових добровольців ($n = 9$). Цей результат не вважається клінічно значущим. Для пацієнтів із порушенням функції нирок немає потреби в корекції дози.

В одного пацієнта в цьому дослідженні (який мав нирковий трансплантат і отримував мультитерапію, в тому числі циклоспорин) рівень загального езетимібу був вищий у 12 разів.

Стать

Концентрація у плазмі крові загального езетимібу трохи вища (приблизно 20 %) у жінок, ніж у чоловіків. Зниження рівня ХС ЛПНЩ і профіль безпеки приблизно однакові в чоловіків і жінок, які приймають езетиміб. Тому немає потреби в корекції дози залежно від статі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Первинна гіперхолестеринемія

Езетиміб у комбінації з інгібітором редуктази гідроксиметилглутарил-коензиму А (ГМГ-КоА) (стати́н) показаний як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів з первинною (гетерозиготною сімейною та несімейною) гіперхолестеринемією, якщо терапії тільки статинами недостатньо.

Монотерапія езетимібом показана як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів з первинною (гетерозиготною сімейною та несімейною) гіперхолестеринемією, для яких застосування статину є недоцільним або існує його непереносимість.

Профілактика серцево-судинних подій

Езетиміб показаний для зменшення ризику серцево-судинних подій (див. розділ «Фармакодинаміка») у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та гострим коронарним синдромом (ГКС) в анамнезі при додаванні до поточної терапії статинами або застосуванні одночасно зі статинами.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ)

Езетиміб у комбінації зі статинами показаний як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із ГоСГ. Пацієнти можуть також отримувати додаткове лікування (наприклад аферез ЛПНЩ).

Гомозиготна ситостеролемія (фітостеролемія)

Езетиміб показаний як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із гомозиготною сімейною ситостеролемією.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

При супутньому прийомі езетимібу з будь-яким статинами слід ознайомитися з інструкцією для застосування для цього конкретного лікарського засобу.

Сумісна терапія езетимібу з будь-яким статинами протипоказана у період вагітності або годування груддю.

Застосування езетимібу в комбінації з будь-яким статинами протипоказано пацієнтам із захворюваннями печінки у стадії загострення або нез'ясованими тривалими підвищеннями рівнів сироваткових трансаміназ.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Доклінічні дослідження показали, що езетиміб не індукує ферменти системи цитохрому Р450, що метаболізують препарат. Не спостерігалось жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між езетимібом та препаратами, що метаболізуються ферментами системи цитохрому Р450 1А2, 2D6, 2С8, 2С9 та 3А4 або N-ацетилтрансферазою.

У клінічних дослідженнях лікарської взаємодії езетиміб при комбінованій терапії не впливав на

фармакокінетику дапсону, декстрометорфану, дигоксину, пероральних контрацептивів (етинілестрадіолу та левоноргестрелу), гліпізиду, толбутаміду або мідазолану. Циметидин при комбінованій терапії з езетимібом не впливав на біодоступність езетимібу.

Антациди. Одночасний прийом антацидів призводить до зниження ступеня абсорбції езетимібу, але не впливає на його біодоступність. Таке зниження ступеня абсорбції не вважається клінічно значущим.

Холестирамін. При комбінованому застосуванні з холестираміном середнє значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) сумарного езетимібу (езетиміб та езетиміб-глюкуронід) зменшувалося приблизно на 55 %. При додаванні езетимібу до холестираміну поступове зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) може уповільнитися.

Фібрати. Якщо пацієнти отримують фенофібрат та езетиміб, лікарі повинні бути проінформовані про можливий ризик виникнення холелітіазу і захворювання жовчного міхура. При підозрі на холелітіаз у пацієнта, який отримує езетиміб та фенофібрат, показані обстеження жовчного міхура, а таку терапію слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Супутнє застосування фенофібрату або гемфіброзилу незначним чином підвищило загальну концентрацію езетимібу (приблизно у 1,5 і 1,7 раза відповідно).

Одночасне застосування езетимібу з іншими фібратами не вивчали.

Фібрати можуть підвищувати виділення холестерину в жовч, що призводить до холелітіазу. У дослідженнях на тваринах езетиміб іноді підвищував рівень холестерину в жовчі, але не у всіх видів. Літогенний ризик, пов'язаний з терапевтичним застосуванням езетимібу, не можна виключити.

Статини. Жодної клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії не було виявлено при комбінованому прийомі езетимібу з аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином або розувастатином.

Циклоспорин. У ході дослідження з участю 8 пацієнтів після трансплантації нирки з кліренсом креатиніну > 50 мл/хв при стабільній дозі циклоспорину 1 доза езетимібу 10 мг призводить до підвищення у 3,4 раза (діапазон становить від 2,3 до 7,9 раза) середньої AUC загального езетимібу порівняно з відповідним показником у контрольній популяції здорових пацієнтів, які отримували тільки езетиміб, в іншому дослідженні (n = 17). Ще в одному дослідженні у пацієнта з трансплантованою ниркою і тяжкою нирковою недостатністю, який отримував циклоспорин та багато інших лікарських засобів, зафіксовано 12-разове збільшення експозиції загального езетимібу порівняно з контрольними пацієнтами, які отримували тільки езетиміб. Під час перехресного дослідження з двома періодами з участю 12 здорових добровольців щоденне введення 20 мг езетимібу протягом 8 днів з однією дозою 100 мг циклоспорину на 7-й день призвело до збільшення AUC циклоспорину в середньому на 15 % (діапазон від зменшення на 10 % до збільшення на 51 %) порівняно з відповідним показником при введенні однієї дози 100 мг циклоспорину. Контрольоване дослідження впливу одночасного прийому езетимібу на експозицію циклоспорину у пацієнтів із трансплантованою ниркою не проводили. Слід з обережністю розпочинати лікування езетимібом пацієнтами, які приймають циклоспорин. У пацієнтів, які приймають езетиміб та циклоспорин, слід перевіряти концентрації циклоспорину.

Антикоагулянти. Одночасне застосування езетимібу (10 мг 1 раз на добу) не мало значного впливу на біодоступність варфарину та протромбіновий час у ході дослідження з участю 12 здорових дорослих чоловіків. Однак були післяреєстраційні повідомлення про збільшення

міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, яким езетиміб додавали до варфарину або флуїндіону. Якщо езетиміб застосовувати на тлі прийому варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту або флуїндіону, слід належним чином перевіряти МНВ.

Діти. Дослідження взаємодії проводилися у дорослих.

Особливості застосування.

При супутньому прийомі езетимібу з будь-яким статином слід ознайомитися з інструкцією для застосування для цього конкретного лікарського засобу.

Ферменти печінки

У контрольованих дослідженнях супутньої терапії у пацієнтів, які отримують езетиміб зі статинами, спостерігалися послідовні підвищення рівня трансаміназ (у 3 або більше разів вище за верхню межу норми [ВМН]). При прийомі комбінації езетимібу зі статином слід проводити функціональні печінкові проби на початку терапії та згідно з рекомендаціями стосовно статину.

У поліпшеному скороченні результатів: міжнародне дослідження ефективності Віторіну (IMPROVE-IT), 18144 пацієнти з ішемічною хворобою серця та випадками ГКС в анамнезі були рандомізовані для прийому езетимібу/симвастатину 10/40 мг щоденно (n 9067) або симвастатину 40 мг щоденно (n = 9077). Протягом середнього періоду спостереження 6 років частота послідовного підвищення трансаміназ (у 3 або більше разів вище за ВМН) становила 2,5 % для езетимібу/симвастатину та 2,3 % для симвастатину.

У контрольованому клінічному дослідженні, у якому понад 9000 пацієнтів з хронічним захворюванням нирок були рандомізовані для прийому езетимібу 10 мг у комбінації із симвастатином 20 мг щоденно (n = 4650) або плацебо (n 4620), (середній період спостереження 4,9 року), частота послідовного підвищення трансаміназ (у 3 або більше разів вище за ВМН) становила 0,7 % для езетимібу в комбінації з симвастатином і 0,6 % для плацебо.

Скелетні м'язи

У післяреєстраційному періоді повідомляли про випадки міопатії та рабдоміолізу при застосуванні езетимібу. Більшість пацієнтів, у яких розвинувся рабдоміоліз, приймали статин одночасно з езетимібом. Однак про випадки рабдоміолізу повідомляли дуже рідко при монотерапії езетимібом, і у разі додавання езетимібу до інших засобів, з якими, як відомо, пов'язаний підвищений ризик виникнення рабдоміолізу. При підозрі на міопатію, що проявляється симптомами з боку м'язів або підвищенням рівня креатинкінази більше ніж у 10 разів від верхньої межі норми, слід негайно припинити прийом езетимібу, будь-якого статину та будь-якого з інших препаратів, які пацієнт приймає одночасно. Усіх пацієнтів, які починають лікування езетимібом, потрібно проінформувати про ризик виникнення міопатії та необхідність терміново повідомляти про появу болю в м'язах, млявості або слабкості незрозумілої етіології.

У дослідженні IMPROVE-IT 18144 пацієнти з ішемічною хворобою серця та випадками ГКС в анамнезі були рандомізовані для прийому езетимібу/симвастатину 10/40 мг щоденно (n = 9067) або симвастатину 40 мг щоденно (n = 9077). Протягом середнього періоду спостереження 6 років частота міопатії становила 0,2 % для езетимібу/симвастатину та 0,1 % для симвастатину, де міопатія визначалася як м'язова слабкість або біль незрозумілої

етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові у 10 або більше разів вище за ВМН або з двома послідовними результатами креатинкінази у 5 або більше разів і у 10 разів менше за ВМН. Частота рабдоміолізу становила 0,1 % для езетимібу/симвастатину та 0,2 % для симвастатину, де рабдоміоліз визначався як м'язова слабкість або біль незрозумілої етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові у 10 або більше разів вище за ВМН з ознаками пошкодження нирок, у 5 або більше разів вище і у 10 разів менше за ВМН двічі поспіль з ознаками пошкодження нирок або рівнем креатинкінази ≥ 10000 МО/л без ознак пошкодження нирок.

У клінічному дослідженні, у якому понад 9000 пацієнтів з хронічним захворюванням нирок були рандомізовані для прийому езетимібу 10 мг в комбінації із симвастатином 20 мг щоденно (n = 4650) або плацебо (n 4620), (середній період спостереження 4,9 року), частота міопатії/рабдоміолізу становила 0,2 % для езетимібу в комбінації з симвастатином і 0,1 % для плацебо.

Печінкова недостатність

Оскільки ефекти підвищеного вмісту езетимібу у пацієнтів із печінковою недостатністю помірного та важкого ступеня невідомі, езетиміб не рекомендований для застосування цієї категорії пацієнтів.

Діти

Відомо, що ефективність та безпека езетимібу у пацієнтів віком від 6 до 10 років із гетерозиготною сімейною або несімейною гіперхолестеринемією оцінювали у плацебо-контрольованому клінічному дослідженні протягом 12 тижнів. Вплив езетимібу протягом періоду лікування більше 12 тижнів у цій віковій групі не вивчали.

Вплив езетимібу не вивчали у пацієнтів віком до 6 років.

Відомо, що ефективність та безпека езетимібу, що призначали у комбінації із симвастатином пацієнтам віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, оцінювалися в контрольованому клінічному дослідженні з участю хлопчиків (стадія Таннера II або вище) та дівчаток (не менше ніж через рік після менархе).

Під час цього обмеженого контрольованого дослідження взагалі не спостерігалось жодного помітного впливу на ріст і статеве дозрівання хлопчиків та дівчаток підліткового віку і жодної дії на тривалість менструального циклу в дівчаток. Однак дію езетимібу на ріст та статеве дозрівання упродовж періоду лікування більше 33 тижнів не вивчали.

Безпеку та ефективність езетимібу, що призначали у комбінації із симвастатином у дозі більше 40 мг на добу, дітям віком від 10 до 17 років, не вивчали.

Безпеку та ефективність езетимібу, що призначали у комбінації із симвастатином, дітям віком до 10 років, не вивчали.

Довгострокову ефективність терапії езетимібом у пацієнтів віком до 17 років для зниження захворюваності та летальності у зрілому віці не досліджували.

Фібрати

Безпека та ефективність езетимібу при застосуванні з фібратами не встановлена.

При підозрі на холелітіаз у пацієнта, який отримує езетиміб та фенофібрат, показані

обстеження жовчного міхура, а таку терапію слід припинити.

Циклоспорин

Слід з обережністю розпочинати лікування езетимібом пацієнтами, які приймають циклоспорин. У пацієнтів, які приймають езетиміб та циклоспорин, слід перевіряти концентрації циклоспорину.

Антикоагулянти

Якщо езетиміб застосовувати на тлі прийому варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту або флуїдїону, слід належним чином перевіряти міжнародне нормалізоване відношення (МНВ).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Терапія езетимібом у комбінації зі статинам протипоказана у період вагітності або годування груддю (див. розділ «Протипоказання»); слід ознайомитися з інструкцією для застосування для цього статину.

Вагітність

Езетиміб слід призначати тільки вагітним жінкам, якщо це явно необхідно. Клінічні дані про застосування езетимібу у період вагітності відсутні. Дослідження на тваринах із використанням езетимібу в якості монотерапії показали відсутність прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність, фетоембріональний розвиток, пологи або постнатальний період розвитку.

Годування груддю

Езетиміб не слід застосовувати у період годування груддю. Дослідження на щурах показали, що езетиміб проникає молоко лактуючих тварин. Невідомо, чи проникає езетиміб у грудне молоко людини.

Фертильність

Клінічні дані про вплив езетимібу на фертильність людини відсутні. Езетиміб не показав жодного впливу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами не проводили. Але слід враховувати, що повідомляли про запаморочення при керуванні автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Протягом усього курсу лікування езетимібом пацієнт повинен дотримуватися стандартної ліпідознижувальної дієти.

Дозування

Рекомендована доза езетимібу становить 10 мг (1 таблетка) на добу.

При додаванні езетимібу до статину слід продовжувати прийом початкової дози цього статину або більш високої дози статину, яка вже була призначена. У такому випадку слід ознайомитись з інструкцією для медичного застосування цього статину.

Застосування пацієнтам з ішемічною хворобою серця та випадками ГКС в анамнезі

Для поступового зниження ризику виникнення серцево-судинних подій пацієнтам з ішемічною хворобою серця та випадками ГКС в анамнезі езетиміб (10 мг) можна застосовувати у комбінації зі статином з підтвердженим сприятливим впливом на серцево-судинну систему.

Супутній прийом із секвестрантами жовчних кислот

Прийом езетимібу слід проводити не пізніше ніж за 2 години до або не раніше ніж через 4 години після введення секвестранту жовчної кислоти.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку не потребують корекції дози.

Печінкова недостатність

Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (5 – 6 балів за шкалою Чайлда-П'ю) корекція дози не потрібна. Лікування езетимібом не рекомендовано пацієнтам з помірним (7 – 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) або тяжким (більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) порушенням функції печінки.

Ниркова недостатність

Пацієнти з нирковою недостатністю не потребують корекції дози.

Спосіб застосування

Препарат застосовувати перорально. Езетиміб можна приймати у будь-який час доби незалежно від прийому їжі.

Діти.

На початку лікування необхідний нагляд спеціаліста.

Діти та підлітки віком від 6 років: відомо, що безпека та ефективність щодо застосування езетимібу дітям віком від 6 до 17 років не встановлена. Наявні на даний час дані наводяться у розділах «Фармакодинаміка», «Фармакокінетичні властивості», «Особливості застосування», «Побічні реакції», але рекомендації щодо дозування неможливі.

При прийомі езетимібу зі статином слід ознайомитися з інструкцією для застосування щодо дозування для дітей.

Діти віком до 6 років: відомо, що безпека та ефективність щодо застосування езетимібу дітям віком до 6 років не встановлена. Інформація відсутня.

Передозування.

У дослідженнях введення езетимібу 50 мг/добу 15 здоровим учасникам протягом 14 днів або 40 мг/добу 18 пацієнтам з первинною гіперхолестеринемією протягом до 56 днів, як правило, добре переносилося. У тварин токсичність не спостерігалась, після одноразових пероральних доз 5000 мг/кг езетимібу у щурів та мишей та 3000 мг/кг у собак.

Повідомляли про декілька випадків передозування езетимібом; у більшості випадків передозування не спричинило небажаних явищ. Небажані явища, які спостерігалися, не були серйозними. У разі передозування слід вжити симптоматичних та підтримуючих заходів.

Побічні реакції.

Нижче наведений список побічних реакцій (клінічні дослідження та післяреєстраційний період). У дослідженнях тривалістю до 112 тижнів езетиміб у дозі 10 мг на добу вводили окремо 2396 пацієнтам або в комбінації зі статином 11308 пацієнтам або фенофібратом 185 пацієнтам. Побічні реакції, як правило, були незначними та короткотривалими. Загальна частота побічних реакцій була подібною між езетимібом та плацебо. Аналогічно, частота припинення лікування через небажані явища була співставною між езетимібом та плацебо.

Езетиміб у якості монотерапії або в комбінації зі статином

Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися у клінічних дослідженнях у пацієнтів, які лікувалися езетимібом (N = 2396), та виникали частіше, ніж у групі плацебо (N = 1159), або спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися езетимібом супутньо зі статином (N = 11308), та виникали частіше, ніж у групі прийому тільки статину (N = 9361). Побічні реакції у післяреєстраційний період були отримані з повідомлень, у яких езетиміб вводили або окремо, або супутньо зі статином.

Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Монотерапія езетимібом		
Класи систем органів	Побічні реакції	Частота
З боку обміну речовин та харчування	зниження апетиту	Нечасто
З боку судинної системи	припливи; гіпертензія	Нечасто
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	кашель	Нечасто

З боку шлунково-кишкового тракту	абдомінальний біль; діарея; метеоризм	Часто
	диспепсія; гастроезофагеальний рефлюкс; нудота	Нечасто
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	артралгія; м'язові спазми; біль у шиї	Нечасто
Загальні порушення та реакції у місці введення	втома	Часто
	біль у грудях, біль	Нечасто
Лабораторні дослідження	Підвищення АЛТ та/або АСТ; підвищення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові; підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази; результати функціональних печінкових проб поза нормою	Нечасто
Додаткові побічні реакції при супутньому прийомі езетимібу зі статином		
Класи систем органів	Побічні реакції	Частота
З боку нервової системи	головний біль	Часто
	парестезія	Нечасто
З боку шлунково-кишкового тракту	сухість у роті; гастрит	Нечасто
З боку шкіри та підшкірних тканин	свербіж; висипання; кропив'янка	Нечасто
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	міалгія	Часто
	біль у спині; слабкість м'язів; біль у кінцівках	Нечасто
Загальні порушення та реакції у місці введення	астенія; периферичні набряки	Нечасто
Лабораторні дослідження	Підвищення АЛТ та/або АСТ	Часто
Післяреєстраційний період (зі статином або без нього)		
Класи систем органів	Побічні реакції	Частота
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи	тромбоцитопенія	Невідомі
З боку імунної системи	гіперчутливість, включаючи висипання, кропив'янку, анафілаксію та ангіоневротичний набряк	Невідомі
Психічні порушення	депресія	Невідомі
З боку нервової системи	запаморочення; парестезія	Невідомі
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	диспное	Невідомі
З боку шлунково-кишкового тракту	панкреатит; запор	Невідомі
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	гепатит; холелітіаз; холецистит	Невідомі
З боку шкіри та підшкірних тканин	мультиформна еритема	Невідомі
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	міалгія; міопатія/рабдоміоліз	Невідомі
Загальні порушення та реакції у місці введення	астенія	Невідомі

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль (часто).

У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні у пацієнтів зі змішаною гіперліпідемією 625 пацієнтів отримували лікування протягом періоду до 12 тижнів і 576 пацієнтів протягом періоду до 1 року. У цьому дослідженні 172 пацієнти, які отримували лікування езетимібом і фенофібратом, завершили 12-тижневе лікування, а 230 пацієнтів, які отримували лікування езетимібом і фенофібратом (у тому числі 109 пацієнтів, які отримували езетиміб у якості монотерапії протягом перших 12 тижнів), завершили однорічне лікування. Це дослідження було розроблено не для порівняння груп лікування на предмет виникнення нечастих явищ. Частоти виникнення (95 % ДІ) для клінічно важливих підвищень (у 3 рази вище за верхню межу норми, послідовне) рівнів сироваткових трасаміназ становили 4,5 % (1,9 і 8,8) та 2,7 % (1,2 і 5,4) для монотерапії фенофібратом та одночасного застосування езетимібу з фенофібратом відповідно, скорегованим для експозиції лікування. Відповідні показники частоти виникнення для холецистектомії становили 0,6 % (0,0 і 3,1) та 1,7 % (0,6 і 4,0) для монотерапії фенофібратом та одночасного застосування езетимібу з фенофібратом відповідно, скорегованим на для експозиції лікування.

Діти (віком від 6 до 17 років)

Відомо, що під час дослідження з участю дітей віком від 6 до 10 років із гетерозиготною сімейною або несімейною гіперхолестеринемією (n = 138) спостерігалися підвищення рівнів АЛТ і / або АСТ (у 3 або більше разів вище за верхню межу норми, послідовне) у 1,1 % (1 пацієнт) пацієнтів, які отримували лікування езетимібом порівняно з 0 % у групі плацебо. Підвищень рівнів КФК (у 10 і більше разів вище за верхню межу норми) не спостерігалось. Про випадки міопатії не повідомляли.

Відомо, що під час іншого дослідження з участю підлітків (віком від 10 до 17 років) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (N = 248), спостерігалися підвищення АЛТ та/або АСТ (у 3 або більше разів вище за верхню межу норми, послідовне) у 3 % (4 пацієнтів) у групі езетимібу/симвастатину порівняно з 2 % (2 пацієнти) у групі монотерапії симвастатином; ці показники становили відповідно 2 % (2 пацієнти) і 0 % стосовно підвищення креатинфосфокінази (КФК) у 10 і більше разів вище за верхню межу норми. Про випадки міопатії не повідомляли.

У цьому дослідженні не порівнювали рідкісні побічні реакції на препарат.

Пацієнти з ішемічною хворобою серця та випадками ГКС в анамнезі

У дослідженні IMPROVE-IT (див. розділ «Фармакодинаміка») з участю 18144 пацієнтів, які отримували езетиміб/симвастатин 10/40 мг (n = 9067; з яких 6 % пацієнтам було підвищено дози езетимібу/симвастатину до 10/80 мг) або симвастатин 40 мг (n = 9077, з них 27 % було підвищено дози симвастатину до 80 мг), профілі безпеки були однаковими протягом середнього періоду спостереження 6 років. Частота припинення лікування через небажані явища становила 10,6 % у пацієнтів, які отримували езетиміб/симвастатин, і 10,1 % у пацієнтів, які отримували симвастатин. Частота міопатії становила 0,2 % для езетимібу/симвастатину та 0,1 % для симвастатину, де міопатія визначалася як м'язова слабкість або біль незрозумілої етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові у 10 або більше разів вище за ВМН або з двома послідовними результатами креатинкінази у 5 або більше разів вище і у 10 разів менше за ВМН. Частота рабдоміолізу становила 0,1 % для езетимібу/симвастатину та 0,2 % для симвастатину, де рабдоміоліз визначали як м'язову слабкість або біль незрозумілої етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові у 10 або більше разів вище за ВМН з

ознаками пошкодження нирок, у 5 або більше разів вище і у 10 разів менше за ВМН двічі поспіль з ознаками пошкодження нирок або рівнем креатинінази ≥ 10000 МО/л без ознак пошкодження нирок. Частота послідовного підвищення трансаміназ (у 3 або більше разів вище за ВМН) становила 2,5 % для езетимібу/симвастатину та 2,3 % для симвастатину (див. розділ «Особливості застосування»). Побічні ефекти, пов'язані з жовчним міхуром, відзначалися у 3,1 % проти 3,5 % пацієнтів, які отримували езетиміб/симвастатин та симвастатин відповідно. Частота госпіталізації через холецистектомію становила 1,5 % в обох групах лікування. Рак (що визначали як будь-яку нову злоякісну пухлину) був діагностований під час дослідження у 9,4 % проти 9,5 % відповідно.

Пацієнти з хронічним захворюванням нирок

У дослідженні щодо захисту серця та нирок (SHARP) (див. розділ «Фармакодинаміка») з участю понад 9000 пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію езетимібу 10 мг із симвастатином 20 мг щоденно (n = 4650) або плацебо (n 4620), профілі безпеки були співставними протягом середнього періоду спостереження 4,9 року. У цьому дослідженні були зареєстровані лише серйозні побічні реакції та припинення лікування через будь-які побічні реакції. Частота припинення лікування через побічні реакції була співставною (10,4 % у пацієнтів, які отримували езетиміб у комбінації із симвастатином, і 9,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо). Частота міопатії/рабдоміолізу становила 0,2 % у пацієнтів, які отримували езетиміб у комбінації з симвастатином, і 0,1 % у пацієнтів, які отримували плацебо. Послідовне підвищення трансаміназ (у 3 рази вище за ВМН) спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували езетиміб у комбінації з симвастатином порівняно з 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділ «Особливості застосування»). У цьому дослідженні не було статистично достовірного збільшення частоти попередньо визначених побічних реакцій, включаючи рак (9,4 % для езетимібу в комбінації з симвастатином, 9,5 % для плацебо), гепатит, холецистектомію або ускладнення жовчних каменів або панкреатиту.

Дані лабораторних досліджень

Під час контрольованих клінічних досліджень монотерапії клінічно значуще підвищення сироваткових трансаміназ (АЛТ та/або АСТ у 3 або більше разів вище за ВМН) було подібним у езетимібу (0,5 %) та плацебо (0,3 %). У дослідженнях комбінованої терапії частота появи становила 1,3 % у пацієнтів, які супутньо приймали езетиміб та статин, та 0,4 % у пацієнтів, які приймали тільки статин. Подібне підвищення зазвичай було безсимптомне, не пов'язане з холестазом, а показники поверталися до початкового рівня після відміни терапії або при продовженні лікування.

У клінічних дослідженнях спостерігалось підвищення КФК у 10 або більше разів вище за ВМН у 4 із 1674 пацієнтів (0,2 %), які приймали тільки езетиміб, порівняно з 1 з 786 пацієнтів

(0,1 %), які приймали плацебо, та у 1 з 917 пацієнтів (0,1 %), які приймали езетиміб супутньо зі статином, порівняно з 4 з 929 пацієнтів (0,4 %), які приймали тільки статин. Не було переваги у появі міопатії або рабдоміолізу при прийомі езетимібу порівняно з відповідною групою контролю (плацебо або тільки статин).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації препарату. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Ми звертаємося до працівників системи охорони

здоров'я з проханням повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою національної системи повідомлень.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від вологи місці.

Упаковка.

По 10 таблеток в блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.