Инструкция по применению
Эзетрол Таблетки 10мг 28 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Пуэрто-Рико
Производитель: МСД Интернейшнл
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эзетимиб
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 10 мг
Срок годности: 24

Действующее вещество

Эзетимиб

Состав

Эзетимиб 10 мгВспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

ВсасываниеПосле приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно конъюгирует в тонкой кишке и печени с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиб-глюкуронида). Cmax эзетимиб-глюкуронида достигается через 1-2 ч, эзетимиба – через 4-12 ч. Абсолютную биодоступность эзетимиба определить невозможно, поскольку это соединение практически нерастворимо в воде.Одновременный прием пищи (как с высоким содержанием жира, так и нежирной) не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь в дозе 10 мг.РаспределениеСвязывание с белками плазмы крови эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет 99.7% и 88-92% соответственно.
МетаболизмЭзетимиб метаболизируется главным образом в тонкой кишке и печени

путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдается у всех исследованных видов. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными веществами, выявляемыми в плазме крови, и составляющими примерно 10-20% и 80-90% от общего содержания препарата в плазме соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы в условиях интенсивной кишечно-печеночной рециркуляции.ВыведениеПосле приема внутрь 20 мг меченого 14С-эзетимиба уровень суммарного эзетимиба в плазме крови составил 93% от общей радиоактивности плазмы крови. Через 48 ч радиоактивные следы препарата в плазме крови не определялись.Т1/2 эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет около 22 ч.В течение 10 дней от общего количества принятой дозы с калом выводится около 78%, с мочой - около 11%.Фармакокинетика в особых клинических случаяхФармакокинетические данные для детей в возрасте до 10 лет отсутствуют. Всасывание и метаболизм эзетимиба у детей, подростков в возрасте 10-18 лет и взрослых одинаковы. По данным измерения концентрации суммарного эзетимиба фармакокинетические показатели у подростков и взрослых не отличались.У пожилых пациентов в возрасте старше 65 лет концентрация в плазме крови суммарного эзетимиба примерно в 2 раза выше, чем у молодых (от 18 до 45 лет). Степень снижения уровня Хс-ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пожилых и молодых пациентов, получавших препарат Эзетрол.После однократного приема препарата в дозе 10 мг средняя AUC для суммарного эзетимиба у больных с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) увеличивается примерно в 1.7 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Подбора дозы для пациентов с легкой печеночной недостаточностью не требуется.В 14-дневном исследовании при приеме эзетимиба в дозе 10 мг/сут у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC для суммарного эзетимиба была примерно в 4 раза больше по сравнению со здоровыми добровольцами как в 1-й день, так и на 14-й день исследования.После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (n=8) (КК не более 30 мл/мин/1.73 м2) AUC для общего эзетимиба увеличилась примерно в 1.5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами (n=9). Данный результат не является клинически значимым. Подбора дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется.Концентрация эзетимиба в плазме крови несколько выше (менее 20%) у женщин, чем у мужчин. Снижение уровня Хс-ЛПНП и профиль безопасности сравним у пациентов обоего пола, получающих лечение эзетимибом. Поэтому коррекции дозы препарата для мужчин или женщин не требуется.

Показания

- первичная гиперхолестеринемия; Эзетрол назначают в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) или в качестве монотерапии в дополнение к диете для снижения повышенного уровня общего Хс, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня Хс-ЛПВП у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией;- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; Эзетрол в комбинации со статинами рекомендуется для снижения повышенного уровня общего Хс, Хс-ЛПНП; пациенты могут также получать дополнительное лечение, например ЛПНП-аферез;- гомозиготная ситостеролемия (или фитостеролемия); Эзетрол рекомендуется для снижения повышенного уровня ситостерола и кампестерола.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения и во время всего периода терапии Эзетролом пациенты должны соблюдать гиполипидемическую диету. Препарат принимают внутрь в любое время суток, независимо от приема пищи.Рекомендуемая доза препарата Эзетрол в качестве монотерапии или в комбинации со статинами составляет 10 мг 1 раз/сут.При сопутствующей терапии секвестрантами жирных кислот препарат назначают по 10 мг 1 раз/сут не позднее чем за 2 ч до приема секвестрантов жирных кислот или не ранее чем через 4 ч после их приема.У пожилых пациентов и пациентов с нарушениями функции почек подбора дозы не требуется.Подбора доз для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) также не требуется. При умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности применение препарата Эзетрол не рекомендуется .

Противопоказания

- умеренная (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелая (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степень печеночной недостаточности;- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы;- детский возраст до 18 лет;- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.При назначении Эзетрола в комбинации со статином для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкциям по применению назначенного статина.С осторожностью следует назначать препарат пациентам, получающим циклоспорин; одновременное применение с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.

Применение при беременности и кормлении грудью

Клинические данные о применении препарата Эзетрол при беременности отсутствуют. Поэтому применение Эзетрола при беременности не рекомендуется. В случае наступления беременности прием Эзетрола следует прекратить.Данных о выведении эзетимиба с грудным молоком у женщин не имеется. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. В экспериментальных исследованиях на животных с введением эзетимиба не выявлено прямого и опосредованного неблагоприятного воздействия на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие. При введении беременным крысам эзетимиба в комбинации с ловастатином, симвастатином, правастатином и аторвастатином тератогенных эффектов не наблюдалось. При введении беременным кроликам с небольшой частотой отмечались дефекты развития скелета у плода.В исследованиях на крысах было выявлено, что эзетимиб выводится с грудным молоком. В связи с этим Эзетрол не рекомендуется применять у кормящих матерей.

Побочные действия

В клинических исследованиях длительностью от 8 до 14 недель, в которые было включено 3366 пациентов, показана хорошая переносимость Эзетрола при приеме в дозе 10 мг/сут в качестве монотерапии или в комбинации со статинами. Нежелательные эффекты были легкими и преходящими; общая частота побочных эффектов и частота случаев отмены препарата не отличались от таковых при приеме плацебо.У пациентов, принимавших Эзетрол в виде монотерапии (n=1691) или в комбинации со статином (n=1675), в 1-10% случаев выявлялись следующие нежелательные эффекты, связанные с действием препарата.При монотерапии Эзетролом: головная боль, боль в животе, диарея.При комбинированной терапии Эзетролом и статином: головная боль, утомляемость, боль в животе, запор, диарея, вздутие живота, тошнота, повышение активности АСТ и АЛТ, миалгия.Со стороны лабораторных показателей: частота клинически значимого повышения печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ в 3 или более раз превышающего ВГН) была сходной при монотерапии Эзетролом (0.5%) и плацебо (0.3%). При комбинированной терапии частота клинически значимого повышения трансаминаз сыворотки крови составляет 1.3% для больных, принимавших Эзетрол вместе со статином, и 0.4% - для принимавших только статин. Повышение трансаминаз обычно бессимптомное, не сопровождается развитием холестаза и проходит как при продолжении лечения, так и после отмены препарата.Частота возникновения клинически значимого повышения КФК (≥10хВГН) у пациентов, получавших препарат Эзетрол в виде монотерапии, была сходна с данным показателем у больных, получавших плацебо или статин в виде монотерапии.При применении Эзетрола в клинической практике отмечались следующие нежелательные реакции: ангионевротический отек, кожная сыпь, повышение КФК, активности печеночных ферментов, гепатит, тромбоцитопения, панкреатит, тошнота, парестезии; очень редко - миопатия, рабдомиолиз.

Передозировка

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных реакций, а в случае их возникновения нежелательные явления не были серьезными.В клинических исследованиях, в одном из которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг/сут в течение 14 дней, в другом - 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг/сут в течение 56 дней, была продемонстрирована хорошая переносимость.Лечение: в случае передозировки проводят поддерживающую и симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Между эзетимибом и лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазой, клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.Эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама и варфарина.Одновременный прием циметидина с эзетимибом не оказывает влияния на биодоступность последнего.Одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность и, следовательно, снижение скорости всасывания не является клинически значимым.При одновременном применении с колестирамином AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) уменьшается приблизительно на 55%. Дополнительное снижение Хс-ЛПНП за счет присоединения эзетимиба к колестирамину может быть уменьшено данным взаимодействием.У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК более 50 мл/мин, постоянно получающих циклоспорин, однократный прием Эзетрола в дозе 10 мг сопровождался в среднем 3.4-кратным (от 2.3 до 7.9 раза) увеличением AUC эзетимиба. У одного пациента, перенесшего трансплантацию почки и с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 13.2 мл/мин/1.73 м2), получавшего комплексную терапию, включающую циклоспорин, отмечалось 12-кратное увеличение концентрации эзетимиба, по сравнению с контрольной группой. У 12 здоровых добровольцев, получавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг/сут одновременно с циклоспорином в суточной дозе 100 мг, на 7-й день было выявлено увеличение AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до повышения на 50%) по сравнению с пациентами, у которых циклоспорин применялся в виде монотерапии в дозе 100 мг/сут.Одновременный прием фенофибрата или гемфиброзила повышает суммарную концентрацию эзетимиба приблизительно в 1.5 и 1.7 раза соответственно. Однако данное повышение не рассматривается как клинически значимое.Безопасность и эффективность эзетимиба при применении с фибратами не установлена. Фибраты могут повышать выделение холестерина в желчь, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклинических исследованиях на собаках эзетимиб повышал уровень холестерина в желчном пузыре. Хотя значение этих данных для человека неизвестно, одновременное назначение Эзетрола с фибратами до проведения клинических исследований не рекомендуется.При одновременном приеме Эзетрола с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином и розувастатином клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.

Особые указания

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Эзетрол.Следует учитывать, что если Эзетрол назначают совместно с гиполипидемическими средствами класса статинов, необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению данного статина.В контролируемых клинических исследованиях при одновременном назначении препарата Эзетрол и препарата класса статинов у больных наблюдалось повышение активности печеночных ферментов (в 3 раз выше ВГН). При назначении данной комбинации контроль функции печени следует проводить в начале лечения и далее в соответствии с рекомендациями для данного статина.В клинических исследованиях частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением препарата Эзетрол, не превышала таковую по сравнению с соответствующей контрольной группой (плацебо или статин). Однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными побочными реакциями статинов и других гиполипидемических препаратов. В клинических исследованиях частота повышения КФК (≥10xВГН) составила 0.2% в группе Эзетрола по сравнению с 0.1% в группе плацебо, и 0.1% в группе комбинированного назначения Эзетрола со статином, по сравнению с 0.4% в группе монотерапии статином.Поскольку применение эзетимиба в дозах, превышающих 10 мг, у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучено, назначение препарата Эзетрол таким больным не рекомендуется.Пациенты, принимающие фенофибрат вместе с препаратом Эзетрол, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболевания желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие данных заболеваний, то терапия препаратом Эзетрол должна быть прекращена.Безопасность и эффективность назначения эзетимиба в комбинации с другими фибратами не установлена. Хотя значение этих данных для человека пока не установлено, одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.При необходимости одновременного назначения Эзетрола с циклоспорином следует проявлять меры предосторожности и проводить регулярный контроль концентрации последнего в плазме крови.

Условия хранения

В сухом месте