Инструкция по применению
Липобон Таблетки 10 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Венгрия
Производитель: Эгис
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эзетимиб
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 10 мг

Описание

Продолговатые плоские таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой в виде стилизованной буквы Е и номера 611 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Действующее вещество

Эзетимиб

Состав

Состав на 1 таблетку: Действующее вещество: эзетимиб 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 30,3 мг, маннитол 30,3 мг, кроскармеллоза натрия 19,0 мг, гипролоза низкозамещенная 10,0 мг, повидон-К25 5,0 мг, натрия лаурилсульфат 4,4 мг, магния стеарат 1,0 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени в фармакологически активный фенольный глюкоронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) эзетимиб-глюкуронида отмечается через 1-2 часа, эзетимиба -

через 4-12 часов. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку это соединение практически не растворимо в воде. Одновременный прием пищи (как жирной, так и не жирной) не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь препарата в дозе 10 мг. Липобон можно применять независимо от времени приема пищи. Распределение Эзетемиб и эзетимиба-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7% и 88-92%, соответственно. Метаболизм Первичный метаболизм эзетимиба происходит в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы), с последующим выделением с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался на всех этапах трансформации эзетимиба. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид, основные производные препарата, составляют 10-20% и 80-90% от общей концентрации эзетимиба в плазме крови, соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения (T1/2) для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа. Выведение После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченного 14C, в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба от общей концентрации радиоактивных продуктов. Примерно 78% и 11% соответственно принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник и почки в течение 10 дней. Через 48 часов радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было. Фармакокинетика у особых групп пациентов Дети Всасывание и метаболизм эзетимиба у детей, подростков (10-18 лет) и взрослых одинаковы. По данным измерения концентрации суммарного эзетимиба фармакокинетические показатели у подростков и взрослых не отличаются. Фармакокинетические данные для детей до 10 лет отсутствуют. Клинический опыт применения эзетимиба у детей и подростков (9-17 лет) ограничивается наблюдениями за пациентами с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и ситостеролемией. Пожилые пациенты У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у молодых (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пожилых и молодых пациентов, получавших эзетимиб. Пациенты с печеночной недостаточностью После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение площади под кривой "концентрация-время" (AUC) для общего эзетимиба у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) была примерно в 1,7 раза выше по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании эзетимиба в дозе 10 мг в день у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC для общего эзетимиба повышалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению с таковыми показателями у пациентов с сохраненной функцией печени. Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности

коррекции дозы не требуется. Поскольку последствия повышенной концентрации суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел "С осторожностью"). Пациенты с почечной недостаточностью После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции ночек (n=8, клиренс креатинина (КК) менее 30 мл /мин/1,73 м2). AUC для общего эзетимиба увеличилась примерно в 1,5 раза в сравнении со здоровыми добровольцами (n=9). Данный результат н t является клинически значимым. Подбора дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется. Пол Общая концентрация эзетимиба немного выше (менее 20%) у женщин, чем у мужчин. Уровень снижения ЛПНП и профиль безопасности примерно одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб.

Показания

Первичная гиперхолестеринемия Липобон® назначается в монотерапии (в качестве вспомогательного средства в дополнение к диете) или в комбинации со статинами в дополнение к диете у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия Липобон® в комбинации со статином рекомендуется для снижения повышенных концентраций ОХ и ХС ЛПНП у больных гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Пациенты могут также получать вспомогательное лечение (например, ЛПНП-аферез).

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей гипохолестеринемической диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Липобон® . Препарат принимают внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Рекомендуемая доза препарата Липобон® в монотерапии или в комбинации со статином составляет 10 мг 1 раз в сутки. У пожилых пациентов Подбора доз для пожилых пациентов не требуется. При печеночной недостаточности Подбора доз для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Не рекомендуется применение препарата Липобон® больным с умеренным (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функций печени (см. разделы "Фармакокинетика" и "Противопоказания"). При почечной недостаточности Подбора доз для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел "Фармакокинетика"). При сопутствующей терапии секвестрантами желчных кислот Препарат Липобон® следует принимать в дозе 10 мг 1 раз в сутки не позднее, чем за 2 часа до и не ранее, чем через 4 часа после приема секвестрантов жирных кислот.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. - При назначении препарата Липобон® в комбинации со статином для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению назначенного статина. - Назначение препарата Липобон® в комбинации со статином противопоказано при беременности и грудном вскармливании. - Липобон® не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью - см. разделы "Фармакокинетика", "Способ применения и дозы"). - Липобон® в комбинации со статином противопоказан у больных с активным заболеванием печени или с необъяснимо повышенной активностью трансаминаз печени. - Детский возраст до 18 лет. - Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

Клинических данных по применению эзетимиба при беременности нет. Поэтому применение препарата Липобон® при беременности не рекомендуется. При диагностировании беременности прием препарата Липобон® должен быть прекращен. При одновременном применении препарата Липобон® и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина. Данных о выделении эзетимиба с грудным молоком нет. В связи с этим Липобон® не рекомендуется применять у кормящих матерей. Если применение препарата необходимо, пациентка должна прекратить кормление грудью.

Побочные действия

В клинических исследованиях длительностью от 8 до 14 недель, в которые было включено 3366 пациентов, эзетимиб в дозе 10 мг в сутки в монотерапии или в комбинации со статином показал хорошую переносимость. Нежелательные аффекты обычно были легкими и преходящими. Общая частота побочных эффектов и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными эффектами при приеме эзетимиба не отличались от данных показателей при приеме плацебо. Нежелательные реакции описаны ниже по системам органов и частоте. Частота побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой по классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто: ⩾ 1/10: часто: ⩾ 1/100 - <1/10: нечасто: ⩾ 1/1000 - <1 /100, редко: ⩾ 1/10000-<1/1000, очень редко, включая отдельные случаи: <1/10000. У пациентов, принимавших эзетимиб в мопотерапии, наиболее частыми были следующие нежелательные эффекты: головная боль, утомляемость, боль в животе, диарея, метеоризм. У пациентов, принимавших эзетимиб в монотерапии, нечасто встречались: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, кашель, "приливы" крови к коже лица, повышение АД, боль в шее. боль, повышение активности гамма-глютамилтрансферазы, нарушение функции печени. У пациентов, принимавших эзетимиб в комбинированной терапии со статинами, наиболее часто наблюдались следующие нежелательные эффекты: головная боль, миалгия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). У пациентов, принимавших эзетимиб в комбинированной терапии со стати нами, нечасто встречались: гастрит, боль в конечностях, астения, периферические отёки. При комбинировании эзетимиба с фибратами наиболее часто наблюдалась боль в животе. Лабораторные показатели Частота клинически значимого повышения активности ферментов в сыворотке крови АЛТ и/или АСТ, в 3 или более раз превышающего верхнюю границу нормы (ВГН), была сходна при назначении препарата эзетимнба в монотерапии (0,5%) и приеме плацебо (0,3%). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения ферментов в

сыворотке крови составила 1,3% у пациентов, принимавших эзетимиб в комбинации со статином, и 0.4% у пациентов, принимавших статин в монотерапии. Повышение активности ферментов в сыворотке крови обычно было бессимптомным, но сопровождалось развитием холестаза и проходило как при продолжении лечения, так и после отмены препарата. Частота возникновения клинически значимого повышения активности креатинфосфокиназы (КФК) (≥ 10хВГН) у пациентов, получавших эзетимиб в монотерапии, была схожей с данным показателем у пациентов, получавших плацебо или статин в монотерапии. Постмаркетинговый клинический опыт применения При применении эзегимиба в клинической практике сообщалось о следующих нежелательных реакциях: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и кожную сыпь, миалгия, повышение активности ферментов КФК, АСТ, АЛТ, гепатит, тромбоцитопения, панкреатит, тошнота, парестезия, миопатия /рабдомиолиз. Причинно-следственная связь с возникновением депрессии, холелитиаза, холецистита, мультиформной эритемы в ходе постмаркетингового клинического опыта применения эзетимиба не установлена.

Передозировка

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных явлений, а в случае их возникновения нежелательные явления не были серьезными. В клинических исследованиях, в 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 препарата. В случае передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изофермеиты цитохрома Р450, участвующие в метаболизме лекарственных средств (ЛС). Между эзетимибом и ЛС, метаболизирующимися под действием изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8/9 и CYP3A4 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Эзетимиб при одновременном приеме не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама и варфарина. Одновременный прием циметидина с эзетимибом не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба. Антациды: одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости всасывания

не рассматривается как клинически значимое. Колестирамин: одновременный прием колестирамина уменьшает среднюю AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + глюкуронид эзетимиба) приблизительно на 55%. Дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП за счет присоединения эзетимиба к колестирамину может быть уменьшено данным взаимодействием. Циклоспорин У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК >50 мл/мин, получавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению AUC эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз), по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы из другого исследования, получавших эзетимиб в качестве монотерапии (n=17). У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13.2 мл/мин/1,73 м2), получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, отмечалось 12-кратное увеличение концентрации эзетимиба в сравнении с контрольной группой. У 12 здоровых добровольцев, получавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг/сут одновременно с циклоспорином в дозе 100 мг/сут на 7-й день было выявлено увеличение AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до увеличения па 51%) в сравнении с пациентами, у которых циклоспорин применялся в монотерапии в дозе 100 мг/сут. Фибраты Пациенты, принимающие фенофибрат вместе с эзетимибом, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни (ЖКБ) и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, то терапия препаратом Липобон® должна быть прекращена. Одновременный прием фенофибрата или гемфиброзила повышает суммарную концентрацию эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раз, соответственно. Однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые. Безопасность и эффективность эзетимиба в комбинации с фибратами не установлена. Фибраты могут повышать выделение холестерина с желчью, что может привести к ЖКБ. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчном пузыре. Хотя значение этих данных для человека пока не установлено/выяснено, одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется. Статины При одновременном приеме эзетимиба с аторвастатином, ловастатином, правастатином, симвастатином, флувастатином и розувастатином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Антикоагулянты При одновременном приеме эзетимиба с варфарином, с другими антикоагулянтами производными кумарина или с флуиндионом, необходимо тщательно контролировать международное нормализованное отношение

Особые указания

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей гинохолестеринемической диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Липобон®. Если препарат Липобон® назначается в комбинации со статином, следует внимательно ознакомиться с инструкцией но медицинскому применению конкретного статина. Ферменты печени В контролируемых клинических исследованиях с одновременным назначением препарата эзетимиба и статина у больных наблюдалось повышение активности "печеночных" ферментов (в 3 раза выше ВГН). Если эзетимиб назначается в комбинации со статином, контроль функции печени следует проводить в начале лечения и далее в соответствии с рекомендациями для данного статина (см. раздел "Побочное действие"). Скелетная мускулатура В клинических постмаркетинговых исследованиях наблюдались случаи миопатии и рабдомиолиза. Частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением эзетимиба, не превышала таковую в сравнении с соответствующей контрольной группой (плацебо или статин). Однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других гинолипидемнческих средств. В клинических исследованиях частота повышения активности КФК, более чем в 10 раз превышающая ВГН, составила 0,2% в группе эзетимиба в сравнении с 0,1% в группе плацебо, и 0,1% в группе комбинированного назначения эзетимиба со статином в сравнении с 0,4% в группе монотерапии статином (см. раздел "Побочное действие"). До начала лечения препаратом Липобон® врач должен предупредить пациента о риске развития миопатии и рабдомиолиза и о том, что пациент должен сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности и слабости. Печеночная недостаточность Поскольку влияние доз эзетимиба, превышающих 10 мг, у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучено, назначение эзетимиба таким пациентам не рекомендуется (см. разделы "Фармакокинетика" и "Противопоказания"). Фибраты Пациенты, принимающие фенофибрат вместе с эзетимибом, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения ЖКБ и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, то терапия препаратом Липобон® должна быть прекращена. Безопасность и эффективность назначения эзетимиба в комбинации с другими фибратами не установлена. Хотя значение этих данных для человека пока не установлено/выяснено, одновременное назначение эзетимиба с фибратами до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "С осторожностью"). Циклоспорин При назначении эзетимиба пациентам, получающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. При одновременном назначении эзетимиба и циклоспорина необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови (см.

разделы "С осторожностью", "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами (риск развития головокружения).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.