Инструкция по применению
Отрио Таблетки 10 мг 90 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Акрихин
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эзетимиб
Количество в упаковке: 90
Дозировка действующего вещества: 10 мг



Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской.

Действующее вещество

Эзетимиб

Состав

1 таблетка содержит: действующее вещество: эзетимиб в пересчете на 100 % вещество – 10,0 мг вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, повидон (тип К30), натрия стеарилфумарат.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

ВсасываниеПосле приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1-2 часа, эзетимиба – через 4-12 часов.Абсолютная

биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически нерастворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.Прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влиял на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь в виде таблеток по 10 мг. Препарат Отрио можно принимать независимо от приема пищи. РаспределениеЭзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7 % и 88-92 % соответственноМетаболизмМетаболизм эзетимиба происходит главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью.Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы).Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10-20 % и 80-90 % соответственно от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа. ВыведениеПосле приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченного 14С, в плазме крови было обнаружено 93 % суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего уровня радиоактивных продуктов. В течение 10 дней примерно 78 % принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11 %- через почки. Через 48 часов радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.Фармакокинетика у отдельных групп пациентовДети и подросткиФармакокинетические показатели эзетимиба были одинаковы у детей старше 6 лет и взрослых. Фармакокинетические данные для детей младше 6 лет отсутствуют.Пожилые пациентыУ пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых и более молодых пациентов, принимавших эзетимиб. Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностьюПосле однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение площади под кривой концентрация – время (AUC) суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), чем у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании применения эзетимиба в дозе 10 мг в сутки с участием пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7-9баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется.Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с

умеренной и тяжелой степенью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности.Пациенты с почечной недостаточностьюПосле однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (n = 8 клиренс креатинина (КК) не более 30 мл/мин/1,73 м2), значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами (n = 9). Данный результат не является клинически значимым. Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется. У пациента после трансплантации почки, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось в 12 раз. ПолКонцентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (менее 20 %), чем у мужчин. Степень снижения ХС ЛПНП и профиль безопасности одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб, поэтому для пациентов мужского или женского пола подбор дозы препарата не требуется.

Показания

Первичная гиперхолестеринемия. Препарат Отрио в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) или в монотерапии в дополнение к диете показан для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также для повышения концентрации ХС ЛПВП у взрослых и подростков (10-17 лет) с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией. Препарат Отрио в комбинации с фенофибратом в дополнение к диете показан для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, апо-В и ХС не-ЛПВП у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией (см. Способ применения и дозы). Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат Отрио, принимаемый в комбинации со статинами, показан для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или при потребности проведения реваскуляризации) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек. Препарат Отрио, принимаемый в комбинации с симвастатином, показан для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда или сердечная смерть, инсульт или любая процедура реваскуляризации) у пациентов с хронической болезнью почек. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Препарат Отрио в комбинации со статином показан для снижения повышенной концентрации ОХС и ХС ЛПНП у взрослых и подростков (10-17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Пациенты могут также получать вспомогательное лечение (например, ЛПНП-аферез).

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Отрио. Применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией Препарат принимают внутрь в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата Отрио при монотерапии или в комбинации со статином или фенофибратом составляет 10 мг 1 раз в сутки. Доза фенофибрата не должна превышать 160 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с препаратом Отрио. Применения у пациентов с ишемнческой болезнью сердца Комбинированная терапия со статинами Для дополнительного снижения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС Отрио 10 мг может применяться со статином с доказанным эффектом по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение у пациентов с нарушением функции почек/хронической болезнью почек Монотерапия Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика у отдельных групп пациентов). Комбинированная терапия с симвастатином Для пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 60 мл/мин/1,73 м2) подбор дозы препарата Отрио или симвастатина не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 препарат Отрио назначается в дозе 10 мг и симвастатин в дозе 20 мг 1 раз в сутки вечером. У данных пациентов применение симвастатина в более высокой дозе должно тщательно контролироваться (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика у отдельных групп пациентов). Применение у пожилых пациентов Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика у отдельных групп пациентов). Применение препарата у детей и подростков Для детей и подростков от 6 лет коррекция дозы препарата не требуется (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика у отдельных групп пациентов). Применение препарата Отрио у детей в возрасте до 6 лет не рекомендовано по причине отсутствия данных по безопасности и эффективности в данной возрастной группе. Применение у пациентов с печеночной недостаточностью Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале ЧайлдПью) подбор дозы препарата не требуется. Применение препарата Отрио не рекомендуется пациентам с умеренным (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика у отдельных групп пациентов, Особые указания). При комбинированной терапии с секвестрантами желчных кислот Препарат Отрио следует принимать в дозе 10 мг 1 раз в сутки по меньшей мере за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. При назначении эзетимиба одновременно со статином или фенофибратом необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов. Эзетимиб не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью, см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика у отдельных групп пациентов Способ применения и дозы). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития. При введении беременным крысам эзетимиба в комбинации с ловастатином, симвастатином, правастатином или аторвастатином тератогенных эффектов не наблюдалось. При введении беременным крольчихам с небольшой частотой наблюдались дефекты развития скелета у плода. Клинических данных по применению эзетимиба при беременности нет, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам. В случае наступления беременности прием эзетимиба должен быть прекращен. При одновременном применении препарата Отрио и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина. В исследованиях на крысах было выявлено, что эзетимиб выделяется с молоком. Данных о выделении эзетимиба с грудным молоком у женщин нет. В связи с этим эзетимиб не рекомендуется применять в период грудного вскармливания, в случае если потенциальная польза не превышает потенциальный риск для ребенка. Если применение препарата необходимо, пациентка должна прекратить кормление грудью.

Побочные действия

В клинических исследованиях, в которых пациенты принимали препарат эзетимиба в дозе 10 мг в сутки в монотерапии, одновременно со статином или одновременно с фенофибратом, препарат эзетимиба показал хорошую переносимость. Нежелательные реакции обычно были легкими и преходящими общая частота нежелательных эффектов и частота случаев отмены лечения в связи с нежелательными эффектами при приеме препарата эзетимиба были сопоставимы с данными показателями при приеме плацебо. Следующие частые (> 1/100 и 1/1000 и <1/100) нежелательные ре-акции наблюдались при приеме препарата эзетимиба в монотерапии с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме плацебо,

или при одновременном приеме препарата эзетимиба со статином с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме статина в монотерапии. При приеме препарата эзетимиба в монотерапии. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: Нечастые: снижение аппетита. Нарушения со стороны сосудов: Нечастые: приливы крови к коже лица, повышение артериального давления. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: Нечастые: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Частые: боль в животе, диарея, метеоризм. Нечастые: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Нечастые: артралгия, мышечные спазмы, боль в шее. Общие расстройства: Частые: утомляемость. Нечастые: боль в груди, боль. Лабораторные и инструментальные данные: Нечастые: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) сыворотки крови, повышение активности гамма-глютамилтрансферазы, нарушение показателей функции печени. При приеме препарата эзетимиба одновременно со статином. Нарушения со стороны нервной системы: Частые: головная боль. Нечастые: парестезия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Нечастые: сухость слизистой оболочки рта, гастрит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Нечастые: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Частые: миалгия. Нечастые: боль в спине, мышечная слабость, боль в конечности. Общие расстройства: Нечастые: астения, периферические отеки. Лабораторные и инструментальные данные: Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ. При приеме препарата эзетимиба одновременно с фенофибратом Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Частые: боль в животе. В клиническом исследовании с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота последовательных клинически значимых повышений (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН)) активности печеночных трансаминаз сыворотки крови составила 4,5 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 2,7 % в группе пациентов, принимавших препарат эзетимиба одновременно с фенофибратом. Ча-стота холецистэктомии составила 0,6 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7% в группе пациентов, принимавших препарат эзетимиба одновременно с фенофибратом (см. Особые указания). Не наблюдалось повышения активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) ни в одной из групп лечения в данном исследовании. Пациенты с ишемической болезнью сердца В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг или симвастатин в дозе 40 мг. Профиль безопасности препаратов в двух группах был сходным за весь период наблюдения (медиана длительности наблюдения со-ставила 6 лет). Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных явлений

со-ставила 10,6 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 10,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин. Частота развития миопатии составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,2 % в группе пациентов, прини-мавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек. Частота последовательных повышений активности печеночных трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3 % в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. Особые указания). Нежелательные явления со стороны желчного пузыря наблюдались у 3,1 % пациентов, принимавших симваста-тин + эзетимиб и 3,5 % пациентов, принимавших симвастатин. Частота госпитализации с холецистэктомией была 1,5 % в обеих группах. Рак (определялся как любое новое злокачественное новообразование) диагностировался в течение исследования у 9,4 % пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 9,5 % пациентов, принимавших симвастатин. Пациенты с хронической болезнью почек В клиническом исследовании кардио- и нефропротективного действия с участием пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и пациентов, принимавших плацебо, профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 4,9 года). В данном клиническом исследовании регистрировались только серьезные нежелательные явления и прекращение приема препарата по причине развития нежелательных явлений. Частота прекращения приема препарата была сопоставима в обеих группах (10,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9.8 % в группе пациентов, принимавших плацебо). Частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбиниро-ванный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо. Последовательные повышения активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) наблюдалось у 0,7 % пациентов, принимавших комбинированный

препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и у 0,6 % пациентов, принимавших плацебо. В данном клиническом исследовании не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты таких нежелательных явлений, как злокачественные новообразования (9,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9,5 % в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита. Дети и подростки от 6 до 17 лет В клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной гиперхолестеринемией профиль безопасности и переносимости эзетимиба был сопоставим с профилем у взрослых пациентов, получавших эзетимиб. В клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозигот-ной семейной гиперхолестеринемией, принимавших комбинированную терапию лекарственным препаратом эзетимиба и симвастатином, профиль безопасности и переносимости был сопоставим с профилем безопасности у взрослых пациентов, получавших комбинированное лечение лекарственным препаратом эзетимиба и симвастатином. Лабораторные показатели В клинических исследованиях частота последовательных клинически значимых повышений активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови (активность АЛТ и /или АСТ в 3 или более раз превышающая ВГН) была сопоставима при применении эзетимиба в монотерапии (0,5 %) и при приеме плацебо (0,3 %). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови составила 1,3 % у пациентов, принимавших эзетимиб одновременно со статином, и 0,4 % у пациентов, принимавших статин в монотерапии. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не сопровождалось развитием холестаза и возвращалось на исходный уровень как при продолжении лечения, так и после отмены препарата. Частота возникновения клинически значимого повышения активности КФК (в 10 и более раз выше ВГН) у пациентов, принимавших препарат эзетимиба в монотерапии, была схожей с данным показателем у пациентов, принимавших плацебо или статин в монотерапии. Пострегистрационные наблюдения При применении препарата эзетимиба в пострегистрационном периоде сообщалось о следующих нежелательных реакциях без указания причинно-следственной связи. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, кожную сыпь и крапивницу Нарушения со стороны психики: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезия. Нарушения со стороны пищеварительной системы: панкреатит, запор. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, холелитиаз, холецистит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

мультиформная эритема. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, миопатия/рабдомиолиз. Общие расстройства: астения.

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 которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней или 27 пациентам с гомозиготной ситостеролемией в дозе 40 мг в сутки в течение 26 недель, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома Р450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Между эзетимибом и средствами, метаболизирующимися под действием изоферментов 1А2, 2D6, 2С8, 2С9 и 3А4 цитохрома Р450 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. При одновременном применении эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама. Одновременное применение циметидина и эзетимиба 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 среднее значение AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55 %. Эффект дополнительного снижения концентрации ХС ЛПНП за счет одновременного применения эзетимиба и колестирамина может быть уменьшен данным взаимодействием. Циклоспорин: у пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием препарата эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13,2 мл/мин/1, 73м2), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-

кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7 день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15 % (от снижения на 10 % до увеличения на 51 %) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии (см. С осто-рожностью). Фибраты: безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях (см. Побочное действие). Без-опасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение ХС с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчи. Хотя значение этих данных для человека пока неизвестно, одновременное применение препарата эзетимиба с фибратами (за исключением фенофиб-рата) до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется. Одновременный прием препарата эзетимиба и фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно, однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые. Статины: при одновременном приеме эзетимиба с аторвастатином, ловастатином, правастатином, симвастатином, флувастатином и розувастатином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Непрямые антикоагулянты: одновременное применение эзетимиба в дозе 10 мг 1 раз в сутки и варфарина не оказывало значимого влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев. В пострегистрационном периоде были получены сообщения об увеличении Международного Нормализованного Отношения (МНО) у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом. Данные пациенты также принимали другие лекарственные средства (см. Особые указания).

Особые указания

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом эзетимиба. Если препарат эзетимиба назначается в комбинации со статином или фенофибратом, следует внимательно ознакомиться с инструкцией по применению назначаемого дополнительно препарата. Ферменты печени. В клинических исследованиях с одновременным применением препарата эзетимиба и статина у пациентов наблюдались последовательные повышения активности

печеночных трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН). Если препарат эзетимиба назначается в комбинации со статином, контроль функции печени следует проводить в начале лечения и далее в соответствии с рекомендациями для данного статина (см. Побочное действие). В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг ежедневно или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота последовательных повышений активности печеночных трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3 % в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. Побочное действие). В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота последовательных повышений активности печеночных трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН) составила 0,7 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симваста-тина (20 мг) 1 раз в сутки, и 0,6 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. Побочное действие). Скелетная мускулатура. В клинических исследованиях частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связан-ных с применением препарата эзетимиба, не превышала таковую в сравнении с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапии статином), однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других липидснижающих средств. В клинических исследованиях частота повышения активности КФК (более чем в 10 раз превышающая ВГН) составила 0,2 % в группе эзетимиба в сравнении с 0,1 % в группе плацебо и 0,1 % в группе одновременного применения эзетимиба и статина в сравнении с 0,4 % в группе монотерапии статином. В пострегистрационном периоде применения эзетимиба были получены сообщения о случаях развития миопатии и рабдомиолиза независимо от причины их развития. Боль-шинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины до начала приема препарата эзетимиба. Тем не менее, очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении препарата эзетимиба в монотерапии и при одновременном применении препарата эзетимиба и лекарственных препаратов, применение которых, как известно, ассоциировано с повышенным риском развития рабдомиолиза. Все пациенты, которым назначается препарат эзетимиба, должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и должны сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. Если миопатия диагностирована или подозревается, применение препарата эзетимиба и любого статина, принимаемого одно-временно с препаратом эзетимиба, должно быть немедленно прекращено. Наличие данных симптомов и повышение активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) указывает на развитие миопатии. В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг ежедневно или симвастатин в дозе 40 мг

ежедневно (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота развития миопатии составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1 % в группе пациентов, прини-мавших симвастатин + эзетимиб, и 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек (см. Побочное действие). В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) ежедневно, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. Побочное действие). Дети от 6 до 17 лет. Безопасность и эффективность эзетимиба у детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозигот-ной семейной или не семейной гиперхолестеринемией были изучены в клиническом исследовании длительностью 12 недель. Профиль побочных явлений у детей, получавших препарат эзетимиба, был сопоставим с профилем побочных явлений у взрослых пациентов, получавших препарат эзетимиба. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воздействия на рост или половое созревание мальчиков или девочек. Однако воздействия эзетимиба на рост и половое созревание не были изучены при лечении дли-тельностью более 12 недель (см. Способ применения и дозы, Побочное действие). Безопасность и эффективность препарата эзетимиба, принимаемого одновременно с симвастатином, у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были изучены в клиническом исследовании у мальчиков-подростков и девочек, которые были как минимум один год после менархе. Профиль побочных явлений у подростков, получавших препарат эзетимиба и до 40 мг/сут симвастатина, был сопоставим с профилем побочных явлений у взрослых пациентов, получавших препарат эзетимиба и симвастатин. В данном клиническом исследовании не наблюдалось явного воз-действия на рост или половое созревание у мальчиков или девочек подростков, или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девочек (см. Способ применения и дозы, Побочное действие). Печеночная недостаточность. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, препарат эзетимиба не рекомендован пациентам

с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика у отдельных групп пациентов, Противопоказания). Фибраты. Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами (за исключением фенофибрата) не установлена. Одновременное применение лекарственного препарата эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) не рекомендуется (см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Фенофибрат. Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с препаратом эзетимиба, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, необходимо провести исследования желчного пузыря и назначить альтернативную липидснижающую терапию (см. Побочное действие и инструкцию по применению фенофибрата). Циклоспорин. При назначении эзетимиба пациентам, принимающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. Необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови при одновременном применении препарата эзетимиба и циклоспорина (см. С осторожностью, Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Непрямые антикоагулянты. При одновременном применении препарата эзетимиба с непрямыми антикоагулянтами, включая варфарин или флуиндион, необходимо контролировать значения показателя МНО (см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Условия хранения

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