

Салонет таблетки 10 мг
Текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Салонет

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Эзетимиб

ФОРМА ВЫПУСКА

таблетки

ОПИСАНИЕ

Белая или почти белая овальная таблетка с фаской, с тиснением «10» на одной стороне и «EZT» на другой стороне.

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, гипромеллоза, кроскармеллоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, лаурилсульфат натрия, магния стеарат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Первичная гиперхолестеринемия

Салонет, в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы (статином), показан в качестве вспомогательной терапии к диете у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией, чье состояние не контролируется должным образом при монотерапии статином.

Монотерапия Салонетом показана в качестве вспомогательной терапии к диете у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией, применение статинов у которых признано неприемлемым или не переносится.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Салонет показан для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе при добавлении к текущей терапии статином или одновременном назначении с ним.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГХС)

Комбинация Салонета и статина показана в качестве вспомогательной терапии к диете у пациентов с ГоСГХС. Пациентам также может быть назначено дополнительное лечение (например, аферез ЛПНП).

Гомозиготная сидостеролемиа (фитостеролемиа)

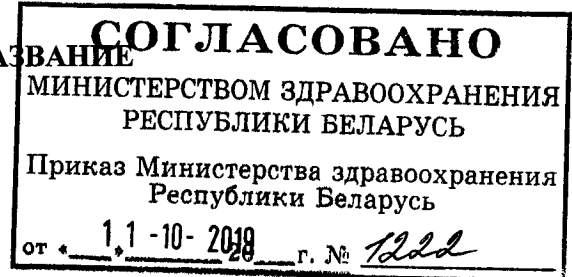
Салонет показан в качестве вспомогательной терапии к диете у пациентов с гомозиготной семейной сидостеролемией.

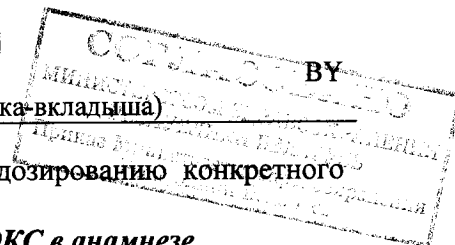
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Пациент должен соблюдать надлежащую гиполипидемическую диету и продолжать придерживаться ее при лечении Салонетом.

Способ применения: пероральный, в любое время суток независимо от приема пищи. Салонет рекомендуется принимать по одной таблетке в день.

При добавлении Салонета к терапии статином, статин должен приниматься либо в рекомендуемой начальной дозе, либо в уже достигнутой к тому моменту повышенной. В





этом случае следует руководствоваться рекомендациями по дозированию конкретного статина.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца и ОКС в анамнезе

В целях дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца и ОКС в анамнезе Салонет можно применять одновременно со статином, обладающим доказанным благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Одновременный прием с секвестрантами желчных кислот

Салонет необходимо принимать за ≥ 2 часа до или спустя ≥ 4 часа после приема секвестранта желчных кислот.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты детского возраста

Начало лечения должно проводиться под наблюдением врача.

Дети в возрасте ≥ 6 лет и подростки: безопасность и эффективность применения эзетимиба у детей в возрасте 6-17 лет не установлены.

При одновременном приеме Салонета со статином у пациентов детского возраста о режиме дозирования последнего необходимо проконсультироваться у врача.

Дети в возрасте < 6 лет: безопасность и эффективность применения эзетимиба у детей в возрасте < 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Не рекомендуется применять Салонет у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени.

Почечная недостаточность

Коррекция дозы у пациентов, страдающих почечной недостаточностью, не требуется.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ данного лекарственного средства.

При одновременном приеме Салонета со статином рекомендуется ознакомиться с инструкцией по применению данного статина.

Терапия Салонетом в комбинации со статином противопоказана во время беременности и лактации.

Одновременный прием Салонета со статином противопоказан у пациентов с заболеваниями печени в стадии обострения или с необъяснимым устойчивым повышением уровня сывороточных трансаминаз.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

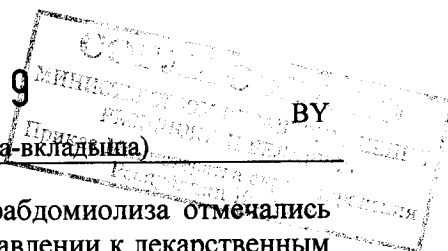
При одновременном приеме Салонета со статином рекомендуется ознакомиться с инструкцией по применению данного статина.

Ферменты печени

В контролируемых клинических исследованиях комбинации эзетимиба со статином наблюдалось повышение уровня трансаминаз (в 3 и более раза от верхней границы нормы (ВГН)). При одновременном приеме Салонета со статином контроль функционального состояния печени следует проводить в начале терапии и в соответствии с рекомендациями для конкретного статина.

Скелетная мускулатура

В ходе пострегистрационного использования эзетимиба сообщалось о развитии миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых развился рабдомиолиз, принимали



статинов одновременно с эзетимибом. Однако случаи развития рабдомиолиза отмечались очень редко как при монотерапии эзетимибом, так и при его добавлении к лекарственным средствам с доказанной способностью повышать риск возникновения данного состояния. Если миопатия предполагается на основании мышечных симптомов или подтверждается превышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) ВГН в 10 и более раз, прием Салонета, любого статина и любых других лекарственных средств в составе комбинированной терапии должен быть немедленно прекращен. Все пациенты, начинающие терапию Салонетом должны быть предупреждены о риске развития миопатии и о необходимости немедленного уведомления о возникновении необъяснимой мышечной боли, усталости или слабости.

Печеночная недостаточность

В связи с неустановленным влиянием повышенных уровней эзетимиба у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени, применение Салонета у пациентов данной группы не рекомендуется.

Пациенты детского возраста

Эффективность и безопасность эзетимиба у пациентов в возрасте 6-10 лет с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией изучали в ходе плацебо-контролируемого клинического исследования продолжительностью 12 недель. Влияние эзетимиба у пациентов в возрасте младше 6 лет не изучалось.

Эффективность и безопасность комбинации эзетимиба и симвастатина у пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией изучали в ходе контролируемого клинического исследования с участием мальчиков (стадия II и выше по шкале Таннера) и девочек, вступивших в постменархиальный период не менее года назад. В этом ограниченном контролируемом исследовании, в целом, не отмечалось заметного влияния на рост и половое созревание у мальчиков и девочек, а также на длительность менструального цикла у девочек. Однако влияние эзетимиба на рост и половое созревание в период более 33 недель не изучалось.

Безопасность и эффективность эзетимиба в комбинации с симвастатином в дозах более 40 мг в день у пациентов в возрасте 10-17 лет не изучалась.

Безопасность и эффективность эзетимиба в комбинации с симвастатином в популяции пациентов в возрасте младше 10 лет не изучалась.

Долгосрочная эффективность терапии эзетимибом в популяции пациентов в возрасте младше 17 лет, выражающаяся в снижении показателей заболеваемости и смертности в зрелом возрасте не изучалась.

Фибраты

Безопасность и эффективность комбинации эзетимиба с фибратами не установлены.

При подозрении на холелитиаз у пациента, принимающего эзетимиб в комбинации с фенофибратом, показаны исследование желчного пузыря и прекращение терапии.

Циклоспорин

Необходимо проявлять осторожность при назначении эзетимиба на фоне приема циклоспорина. При одновременном приеме эзетимиба с циклоспорином следует контролировать концентрацию циклоспорина.

Антикоагулянты

При добавлении Салонета к терапии варфарином, другим антикоагулянтом кумаринового ряда или флуиндионом необходимо тщательно контролировать величину международного нормализованного отношения (МНО).

Вспомогательное вещество

Салонет содержит лактозу. Данное лекарственное средство не следует назначать пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В доклинических исследованиях было установлено, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Между эзетимибом и лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазой, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия эзетимиб не оказывал влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама. Циметидин, применяемый совместно с эзетимибом не оказывал влияния на биодоступность последнего.

Антациды

Одновременный прием с антацидами снижал скорость всасывания эзетимиба, но не оказывал влияния на его биодоступность. Такое снижение скорости всасывания не является клинически значимым.

Холестирамин

При одновременном приеме с холестирамином средняя площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиба глюкуронид) уменьшалась приблизительно на 55%. Эффект дополнительного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) за счет добавления эзетимиба к терапии холестирамином может быть уменьшен за счет данной формой взаимодействия.

Фибраты

При одновременном приеме эзетимиба с фенофибратом врачи должны быть осведомлены о возможном риске развития холелитиаза и заболеваний желчного пузыря.

При подозрении на холелитиаз у пациента, принимающего эзетимиб в комбинации с фенофибратом, показаны исследование желчного пузыря и прекращение терапии.

Одновременный прием с фенофибратом или гемфиброзилом приводил к умеренному повышению суммарной концентрации эзетимиба (приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно).

Одновременный прием эзетимиба с другими фибратами не изучался.

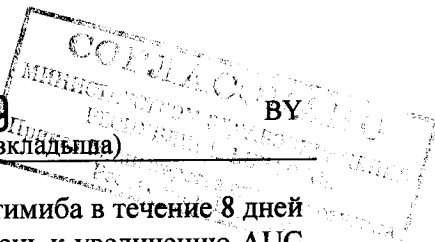
Фибраты способны повышать экскрецию холестерина с желчью, что приводит к развитию холелитиаза. В исследованиях на животных прием эзетимиба иногда повышал уровень холестерина в желчном пузыре, но не у всех биологических видов. При применении эзетимиба в терапевтических целях нельзя исключать риск образования камней.

Статины

При одновременном приеме эзетимиба с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином или розувастатином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Циклоспорин

В исследовании с участием восьми пациентов после трансплантации почки с клиренсом креатинина >50 мл/мин, постоянно получавших циклоспорин, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг сопровождался увеличением средней AUC для суммарного эзетимиба в 3,4 раза (с разбросом от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с соответствующим показателем в контрольной популяции здоровых пациентов из другого исследования, получавших только эзетимиб (n=17). В еще одном исследовании у пациента с трансплантированной почкой и тяжелой почечной недостаточностью, получавшего циклоспорин и множество других лекарственных средств, было зафиксировано 12-кратное увеличение уровня суммарного эзетимиба по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими только эзетимиб. В перекрестном исследовании с двумя периодами



с участием 12 здоровых добровольцев ежедневный прием 20 мг эзетимиба в течение 8 дней и однократной дозы циклоспорина, равной 100 мг, привел на 7-й день к увеличению AUC циклоспорина в среднем на 15% (диапазон: от уменьшения на 10% до увеличения на 51%) по сравнению с соответствующим показателем при приеме однократной дозы циклоспорина в 100 мг. Контролируемое исследование влияния одновременного приема эзетимиба на продолжительность воздействия циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почки, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении Салонета на фоне приема циклоспорина. При одновременном приеме Салонета с циклоспорином следует осуществлять контроль концентраций циклоспорина.

Антикоагулянты

В исследовании с участием 12 здоровых взрослых мужчин одновременный прием эзетимиба (10 мг в день) не оказывал значительного влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время. Однако пострегистрационные случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) были зафиксированы у пациентов, у которых эзетимиб добавляли к терапии варфарином или флуиндионом. При добавлении Салонета к терапии варфарином, другим антикоагулянтом кумаринового ряда или флуиндионом необходимо тщательно контролировать МНО.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия проводились только среди взрослых пациентов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Комбинация Салонета и статина противопоказана в период беременности и лактации. Также рекомендуется обратиться к инструкции по применению данного статина.

Беременность

Прием Салонета в период беременности должен осуществляться только в случае крайней необходимости. Клинические данные по применению эзетимиба в период беременности отсутствуют. Результаты исследований на животных с использованием эзетимиба в составе монотерапии не выявили прямого или косвенного неблагоприятного влияния на течение беременности, внутриутробное развитие плода, роды и постнатальное развитие.

Лактация

Салонет не следует применять в период лактации. В исследованиях на крысах было установлено, что эзетимиб проникает в грудное молоко. Данные о выделении эзетимиба с грудным молоком у женщин отсутствуют.

Репродуктивная функция

Клинические данные о влиянии эзетимиба на репродуктивную функцию человека отсутствуют. Эзетимиб не оказывал влияния на репродуктивную функцию самок и самцов крыс.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМ СРЕДСТВОМ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния лекарственного средства на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами не проводились. Однако при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует принимать во внимание зафиксированные случаи возникновения головокружения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях длительностью до 112 недель 2396 пациентов получали монотерапию эзетимибом в дозе 10 мг в день, 11308 пациентов – эзетимиб в комбинации со статином, а 185 пациентов – эзетимиб в комбинации с фенофибратом. Побочные явления, как правило, были легкими и носили временный характер. Общая частота развития побочных реакций при приеме эзетимиба не отличалась от плацебо. Подобным

образом, процентное количество пациентов, прервавших терапию по причине возникновения нежелательных реакций, было сопоставимо при приеме эзетимиба и плацебо.

Эзетимиб в составе монотерапии или в комбинации со статином

Следующие побочные реакции отмечались у пациентов, получавших эзетимиб (N=2396), и чаще, чем при приеме плацебо (N=1159), или у пациентов, получавших эзетимиб в комбинации со статином (N=11308), и чаще, чем при монотерапии статином (N=9361).

Ниже представлены побочные реакции, полученные в ходе клинических испытаний и в пострегистрационный период.

В зависимости от частоты побочные эффекты классифицируют как: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$) и частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Монотерапия эзетимибом

Изменения результатов лабораторных анализов

Нечастые: повышение АЛТ и/или АСТ, повышение уровня КФК в крови, повышение гамма-глутамилтрансферазы, отклонение от нормы функциональных проб печени.

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, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Нечастые: артралгия, мышечные спазмы, боль в шее.

Нарушения метаболизма и питания

Нечастые: снижение аппетита.

Нарушения со стороны сосудов

Нечастые: прилив жара, гипертензия.

Общие нарушения и нарушения в месте введения

Частые: усталость.

Нечастые: боль в груди, боль.

Дополнительные побочные реакции, возникающие при приеме эзетимиба в комбинации со статином

Изменения результатов лабораторных анализов

Частые: повышение АЛТ и/или АСТ.

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль.

Нечастые: парестезия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечастые: сухость во рту, гастрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Частые: миалгия.

Нечастые: боль в спине, мышечная слабость, боль в конечностях.

Общие нарушения и нарушения в месте введения

Нечастые: астения, периферические отеки.

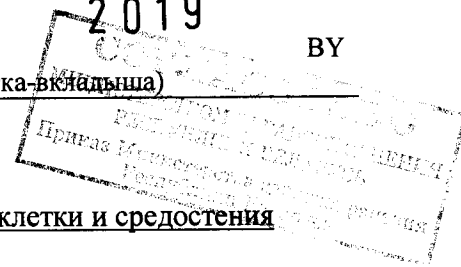
Пострегистрационные исследования (в комбинации со статином либо в составе монотерапии)

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем

Частота неизвестна: тромбоцитопения.

Салонет таблетки 10 мг

Текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

**Нарушения со стороны нервной системы***Частота неизвестна:* головокружение, парестезия.**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***Частота неизвестна:* одышка.**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***Частота неизвестна:* панкреатит, запор.**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***Частота неизвестна:* многоформная эритема.**Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей***Частота неизвестна:* миалгия, миопатия/рабдомиолиз.**Общие нарушения и нарушения в месте введения***Частота неизвестна:* астения.**Нарушения со стороны иммунной системы***Частота неизвестна:* реакции повышенной чувствительности, включая кожную сыпь, крапивницу, анафилактический шок и ангионевротический отек.**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***Частота неизвестна:* гепатит, холелитиаз, холецистит.**Нарушения психики***Частота неизвестна:* депрессия.**Эзетимиб в комбинации с фенофибратом**

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе (часто).

В ходе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией 625 из них получали терапию продолжительностью до 12 недель, а 576 – продолжительностью до 1 года. В период исследования 172 пациента получали комбинированную терапию эзетимибом и фенофибратом продолжительностью 12 недель, а 230 – комбинированную терапию эзетимибом и фенофибратом (включая 109 пациентов, получавших монотерапию эзетимибом в первые 12 недель) продолжительностью 1 год. Данное исследование не предназначалось для сравнения частоты развития редко встречающихся нежелательных реакций в группах лечения. Частота случаев (95% ДИ) клинически значимого последовательного повышения (>3 раза от ВГН) сывороточных уровней трансаминаз составила 4,5% (1,9; 8,8) в группе монотерапии фенофибратом и 2,7% (1,2; 5,4) – в группе комбинированной терапии эзетимибом и фенофибратом с учетом продолжительности лечения. Соответствующие показатели по холецистэктомии составили 0,6% (0,0; 3,1) в группе монотерапии фенофибратом и 1,7% (0,6; 4,0) – в группе комбинированной терапии эзетимибом и фенофибратом.

Пациенты детского возраста (6-17 лет)

В ходе исследования с участием пациентов детского возраста (6-10 лет) с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией (n=138) случаи повышения уровня АЛТ и/или АСТ (>3 раза от ВГН) отмечались у 1,1% (1 пациент) пациентов в группе лечения эзетимибом и 0% в группе плацебо. Случаев повышения уровня КФК (≥ 10 раз от ВГН) отмечено не было. Случаи развития миопатии не зафиксированы.

В ходе отдельного исследования с участием пациентов подросткового возраста (10-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=248) случаи повышения уровня АЛТ и/или АСТ (>3 раза от ВГН) отмечались у 3% (4 пациента) пациентов, получавших комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином, и 2% (2 пациента) пациентов в группе лечения симвастатином; показатели по случаям повышения уровня КФК (≥ 10 раз от ВГН) составили соответственно 2% (2 пациента) и 0%. Случаи развития миопатии не зафиксированы.

Пациенты с ишемической болезнью сердца и ОКС в анамнезе

Салонет таблетки 10 мг

Текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

В исследовании IMPROVE-IT, в котором принимали участие 18144 пациента, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином в дозах 10 мг и 40 мг соответственно (n=9067, у 6% пациентов дозу симвастатина повышали до 80 мг) либо монотерапию симвастатином в дозе 40 мг (n=9077, у 27% пациентов дозу симвастатина повышали до 80 мг), профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения средней продолжительностью 6 лет. Процентное количество пациентов, прервавших терапию по причине возникновения нежелательных реакций, составило 10,6% для пациентов, получавших комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином, и 10,1% для пациентов в группе лечения симвастатином. Частота случаев развития миопатии составила 0,2% для комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином и 0,1% для монотерапии симвастатином, причем миопатия определялась как мышечная слабость или боль неустановленной этиологии, сопровождавшиеся повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови в ≥ 10 раз от ВГН либо последовательным повышением уровня креатинкиназы в ≥ 5 и < 10 раз от ВГН. Частота случаев развития рабдомиолиза составила 0,1% для комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином и 0,2% для монотерапии симвастатином, причем рабдомиолиз определялся как мышечная слабость или боль неустановленной этиологии, сопровождавшиеся повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови в ≥ 10 раз от ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями в ≥ 5 и < 10 раз от ВГН с признаками нарушения функции почек либо активностью креатинкиназы $\geq 10\ 000$ МЕ/л без признаков нарушения функции почек. Частота случаев последовательного повышения уровня трансаминаз (≥ 3 раза от ВГН) составила 2,5% для комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином и 2,3% для монотерапии симвастатином. Случаи развития побочных реакций, связанных с желчным пузырем, были отмечены у 3,1% пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, и 3,5% пациентов в группе лечения симвастатином. Частота случаев госпитализации по причине заболеваний желчного пузыря составила 1,5% для обеих групп лечения. Случаи развития онкологических заболеваний (определяются как любое злокачественное новообразование) были диагностированы в ходе исследования у 9,4% и 9,5% пациентов соответственно.

Пациенты с хронической болезнью почек

В исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) с участием более 9000 пациентов, получавших комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином в фиксированных дозах 10 мг и 40 мг в день (n=4650) или плацебо (n=4620), профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения средней продолжительностью 4,9 лет. В ходе данного исследования регистрировались только серьезные нежелательные явления и случаи прекращения приема лекарственного средства по причине развития нежелательных явлений. Частота прекращения приема лекарственного средства была сопоставима в обеих группах (10,4% в группе пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, и 9,8% в группе плацебо). Частота случаев развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2% для комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином и 0,1% в группе плацебо. Последовательное повышение уровня трансаминаз (> 3 раза от ВГН) было отмечено у 0,7% пациентов, получавших комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином, и 0,6% пациентов, получавших плацебо. В ходе данного исследования статистически значимого увеличения частоты таких предварительно заданных нежелательных явлений, как злокачественные новообразования (9,4% в группе пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, и 9,5% в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия, осложнения желчнокаменной болезни или панкреатит, не наблюдалось.

Результаты лабораторных исследований

В ходе контролируемого клинического исследования монотерапии эзетимибом частота случаев клинически значимого повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ

Салонет таблетки 10 мг

Текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

и/или АСТ, ≥ 3 раза от ВГН) была сопоставима в группах пациентов, получавших эзетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В ходе исследования комбинированной терапии аналогичные показатели составили 1,3% в группе пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, и 0,4% в группе пациентов, получавших только статин. Данные изменения протекали бессимптомно, не были связаны с развитием холестаза и проходили самостоятельно как после отмены приема, так и при продолжении лечения.

В ходе клинических исследований случаи повышения уровня КФК в >10 раз от ВГН наблюдались у 4 из 1674 (0,2%) пациентов, получавших монотерапию эзетимибом, против 1 из 786 (0,1%) пациентов в группе плацебо и у 1 из 917 (0,1%) пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, против 4 из 929 (0,4%) пациентов, получавших только статин. Частота случаев развития миопатии или рабдомиолиза, связанных с приемом эзетимиба, не превышала таковую в соответствующей контрольной группе (плацебо или монотерапия статином).

Результаты данных исследований не пригодны для сравнения частоты случаев развития редко встречающихся побочных реакций.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений, способствующих безопасности препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе клинических исследований, в одном из которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг/сут в течение 14 дней, а в другом – 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг/сут в течение 56 дней, была продемонстрирована хорошая переносимость лекарственного средства. При исследовании на животных случаев развития токсичности после приема однократной пероральной дозы эзетимиба, равной 5,000 мг/кг у крыс и мышей и 3,000 мг/кг у собак, выявлено не было.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки эзетимибом, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных явлений. Зафиксированные нежелательные явления отличались легкой степенью тяжести. В случае передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Другие гиполипидемические средства.

Код АТХ: С10АХ09.

Фармакодинамика

Механизм действия

Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических лекарственных средств, которые селективно ингибируют всасывание холестерина и соответствующих фитостеролов в тонком кишечнике. Эзетимиб эффективен при приеме внутрь и обладает механизмом действия, отличным от других классов гиполипидемических средств (например, статинов, секвестрантов желчных кислот (смол), производных фиброевой кислоты и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является

Салонет таблетки 10 мг

Текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

переносчик стеролов, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ответственный за всасывание холестерина и фитостеролов в тонком кишечнике.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию холестерина, что приводит к уменьшению его поступления из кишечника в печень, а статины уменьшают синтез холестерина в печени; за счет различных механизмов действия комбинированная терапия данными лекарственными средствами обеспечивает дополнительное снижение уровня холестерина. В 2-недельном клиническом исследовании с участием 18 пациентов с гиперхолестеринемией эзетимиб ингибировал всасывание холестерина в тонком кишечнике на 54% по сравнению с плацебо.

Фармакодинамическое действие

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания холестерина была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание ¹⁴C-холестерина и не оказывал влияния на всасывание триглицеридов, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола, а также жирорастворимых витаминов А и D.

По результатам эпидемиологических исследований было установлено, что частота сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них изменяется прямо пропорционально уровню общего ХС и ХС ЛПНП и обратно пропорционально уровню ХС ЛПВП.

Одновременный прием эзетимиба со статином эффективно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца и ОКС в анамнезе.

Клиническая эффективность

В ходе контролируемых клинических исследований эзетимиб, назначавшийся в составе монотерапии либо в комбинации со статином, снижал уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) и триглицеридов (ТГ) и повышал уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией.

Комбинированная терапия эзетимибом и симвастатином в дозах 10 мг и 80 мг соответственно снижала уровень ХС ЛПНП, общего ХС, апо-В и ТГ в значительно большей степени, чем монотерапия симвастатином в дозе 80 мг. Повышение процентного содержания ХС ЛПВП было сопоставимо в обеих группах лечения. Побочные реакции, зафиксированные при приеме 10 мг эзетимиба в комбинации с 80 мг симвастатина, соответствовали профилю безопасности лекарственного средства.

Исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) представляло собой многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 9438 пациентов с хронической болезнью почек, треть из которых находились на диализе на момент включения. Комбинированная терапия эзетимибом и симвастатином существенно снижала риск развития инсульта и ревазуляризации и в незначительной степени оказывала влияние на риск возникновения нефатального ИМ и сердечной смерти.

В ходе рандомизированного двойного слепого исследования продолжительностью 12 недель 50 пациентов с клиническим и/или наследственным диагнозом ГоСГХС получали аторвастатин либо симвастатин (40 мг) в сочетании с ЛПНП-аферезом либо без него. Прием эзетимиба в комбинации с аторвастатином (40 или 80 мг) или симвастатином (40 или 80 мг) значительно снижал уровень ХС ЛПНП (на 15%) по сравнению с увеличением дозы симвастатина либо аторвастатина в составе монотерапии с 40 до 80 мг.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 8 недель 37 пациентов с гомозиготной ситостеролемией были рандомизированы для получения эзетимиба в дозе 10 мг (n=30) либо плацебо (n=7). Некоторые пациенты принимали другие лекарственные средства (например, статины, смолы). Прием эзетимиба значительно снижал

Салонет таблетки 10 мг

Текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

уровень двух основных фитостеролов – ситостерина и кампестерина на 21% и 24% соответственно. Влияние снижения уровня ситостерина на частоту случаев заболеваемости и смертности в данной популяции пациентов не установлено.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно конъюгирует с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиба-глюкуронида). Средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1-2 часа для эзетимиба-глюкуронида и через 4-12 часов для эзетимиба. Абсолютную биодоступность эзетимиба определить невозможно, поскольку данное соединение практически нерастворимо в водной среде, пригодной для инъекций.

Одновременный прием пищи (как с высоким содержанием жира, так и нежирной) не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба. Эзетимиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови человека на 99,7% и 88-92% соответственно.

Биотрансформация

Первичный метаболизм эзетимиба происходит в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с дальнейшим выведением с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдается у всех исследованных видов. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными веществами, которые определяются в плазме крови, и составляют приблизительно 10-20% и 80-90% от общего содержания лекарственного средства в плазме крови соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в условиях интенсивной кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиба-глюкуронида составляет приблизительно 22 часа.

Выведение

После приема внутрь 20 мг ¹⁴C-эзетимиба, в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба от общего уровня радиоактивных продуктов. Около 78% и 11% полученной дозы выводилось в течение 10 дней с калом и мочой соответственно. Через 48 часов в плазме крови радиоактивные продукты не определялись.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика эзетимиба у детей в возрасте ≥ 6 лет и взрослых сопоставима. Данные по фармакокинетике лекарственного средства для детей в возрасте < 6 лет отсутствуют. Клинический опыт применения эзетимиба у детей подростков ограничивается пациентами с ГоСГХС, ГеСГХС и ситостеролемией.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови приблизительно вдвое выше, чем у молодых пациентов (18-45 лет). Степень снижения ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов, принимающих эзетимиб. В этой связи коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Печеночная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение AUC для суммарного эзетимиба у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) увеличивалось примерно в 1,7 раза по сравнению со здоровыми субъектами. В исследовании многократного приема эзетимиба (по 10 мг в день) продолжительностью 14 дней у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC для

9352 - 2019

ВУ

Салонет таблетки 10 мг

Текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

суммарного эзетимиба возрастало приблизительно в 4 раза на 1-й и 14-й дни по сравнению с аналогичным показателем у здоровых субъектов. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется. В связи с отсутствием данных о влиянии повышенных уровней эзетимиба, пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием эзетимиба не рекомендуется.

Почечная недостаточность

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (n=8; средний клиренс креатинина не более 30 мл/мин/1,73 м²) среднее значение AUC возрастало приблизительно в 1,5 раза по сравнению с аналогичным показателем у здоровых субъектов (n=9). Данный результат не считается клинически значимым. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

У одного пациента, принимавшего участие в данном исследовании (который перенес трансплантацию почки и получал множество лекарственных средств, включая циклоспорин), значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось в 12 раз.

Пол

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови у женщин несколько выше (приблизительно на 20%), чем у мужчин. Снижения уровня ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у пациентов мужского и женского пола, принимающих эзетимиб. В этой связи коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после окончания срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту врача.

УПАКОВКА

10 таблеток в блистере из алюминия. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Лек д.д., Словения.