

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ БЕМКОР

Торговое название препарата: Бемкор

Действующее вещество (МНН): бемпедоевая кислота.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активное вещество: бемпедоевой кислоты - 180 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (102), лактозы моногидрат (мелкий), гликолят крахмала натрия (тип А), гидроксипропилцеллюлоза (НРС-L), Коллоидный диоксид кремния (200), Стерат магния, Opadry II 85G58977 Белый, Orange Lake (E110), очищенная вода.

Описание: таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой персикового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Сердечно-сосудистая система, гиполипидемические средства, другие гиполипидемические средства

Код АТХ: С10АХ15.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Бемпедоевая кислота — ингибитор аденозинтрифосфатцитратлиазы (ACL), снижающий уровень холестерина ЛПНП за счёт ингибирования синтеза холестерина в печени. ACL — это фермент, расположенный выше 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы в пути биосинтеза холестерина.

Для активации бемпедоевой кислоты требуется активация кофермента А (КоА) ацил-КоА-синтетазой 1 с очень длинной цепью (ACSVL1) до ETC-1002-СоА. ACSVL1 экспрессируется преимущественно в печени, а не в скелетных мышцах.

Ингибирование ACL ETC-1002-СоА приводит к снижению синтеза холестерина в печени и снижению уровня холестерина ЛПНП в крови за счёт активации рецепторов липопротеинов низкой плотности. Кроме того, ингибирование ACL посредством ETC-1002-СоА приводит к сопутствующему подавлению биосинтеза жирных кислот в печени.

Применение бемпедоевой кислоты отдельно и в сочетании с другими лекарственными средствами, модифицирующими уровень липидов, снижает уровень ЛПНП-ХС, холестерина липопротеинов невысокой плотности (не-ЛПВП-ХС), аполипопротеина В (апо В), общего холестерина (ОХС) и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией.

Поскольку у пациентов с диабетом повышен риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, клинические испытания бемпедоевой кислоты включали пациентов с сахарным диабетом.

В подгруппе пациентов с диабетом наблюдались более низкие уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с плацебо (в среднем на 0,2%). У пациентов без диабета разницы в уровне HbA1c между бемпедоевой кислотой и плацебо не наблюдалось, как и различий в частоте гипогликемии.

Электрофизиология сердца

В дозе 240 мг (в 1,3 раза превышающей одобренную рекомендуемую дозу) бемпедоевая кислота не удлиняет интервал QT в клинически значимой степени.

Фармакокинетика

Абсорбция

Фармакокинетические данные показывают, что бемпедовая кислота абсорбируется со средним временем до достижения максимальной концентрации 3,5 часа при приеме в виде таблеток Бемкор 180 мг. Фармакокинетические параметры бемпедовой кислоты представлены как среднее значение [стандартное отклонение (SD)], если не указано иное. Бемпедовую кислоту можно считать пролекарством, которое активируется внутриклеточно ACSVL1 до ETC-1002-CoA.

Стабильные значения C_{\max} и AUC после многократного приема у пациентов с гиперхолестеринемией составили 24,8 (6,9) мкг/мл и 348 (120) мкг·ч/мл соответственно. Фармакокинетика бемпедовой кислоты в равновесном состоянии была в целом линейной в диапазоне от 120 мг до 220 мг. Изменения фармакокинетики бемпедовой кислоты со временем после повторного введения в рекомендуемой дозе не наблюдались, а равновесное состояние бемпедовой кислоты достигалось через 7 дней.

Средний коэффициент накопления бемпедовой кислоты составил приблизительно 2,3.

Одновременный прием пищи не влиял на биодоступность бемпедовой кислоты при приеме таблеток Бемкор 180 мг. Пища замедляет скорость всасывания бемпедовой кислоты; константа скорости всасывания с пищей составляет 0,32/ч.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V/F) бемпедовой кислоты составил 18 л. Связывание бемпедовой кислоты, её глюкуронида и активного метаболита ESP15228 с белками плазмы составило 99,3%, 98,8% и 99,2% соответственно. Бемпедовая кислота не проникает в эритроциты.

Метаболизм

Исследования *in vitro* показывают, что бемпедовая кислота, а также ее активные метаболиты и глюкуронидные формы не метаболизируются, не ингибируют и не индуцируют ферменты цитохрома P450.

Основной путь выведения бемпедовой кислоты — метаболизм до ацилглюкуронида. Бемпедовая кислота также обратимо превращается в активный метаболит (ESP15228) на основании активности альдо-кеторедуктазы, наблюдаемой *in vitro* в печени человека. Среднее соотношение AUC метаболита/исходного препарата в плазме для ESP15228 после введения повторной дозы составило 18% и оставалось постоянным с течением времени. Оба соединения превращаются в неактивные конъюгаты глюкуронида *in vitro* под действием УДФ-глюкуронозилтрансферазы-2B7 (UGT2B7).

Бемпедовая кислота, ESP15228 и их соответствующие конъюгированные формы были обнаружены в плазме, при этом бемпедовая кислота составляла большую часть (46%) AUC_{0-48 ч}, а ее глюкуронид был следующим по распространенности (30%). ESP15228 и его глюкуронид составили 10% и 11% от AUC_{0-48 ч} плазмы соответственно.

Стационарные значения C_{\max} и AUC равномогного активного метаболита (ESP15228) бемпедовой кислоты у пациентов с гиперхолестеринемией составили 3,0 (1,4) мкг/мл и 54,1 (26,4) мкг·ч/мл соответственно. ESP15228, вероятно, внес незначительный вклад в общую клиническую активность бемпедовой кислоты, исходя из системного воздействия и фармакокинетических свойств.

Выведение

Клиренс бемпедовой кислоты в равновесном состоянии (CL/F), определенный с помощью популяционного фармакокинетического (ФК) анализа у пациентов с гиперхолестеринемией, составил 12,1 мл/мин после приема один раз в сутки; почечный клиренс неизменной бемпедовой кислоты составил менее 2% от общего клиренса.

Средний (SD) период полувыведения бемпедоевой кислоты у человека составил 19 (10) часов в равновесном состоянии.

После однократного перорального приема 240 мг бемпедоевой кислоты (в 1,3 раза превышающей утвержденную рекомендуемую дозу) 62,1% общей дозы (бемпедоевая кислота и ее метаболиты) выводилось с мочой, преимущественно в виде ацилглюкуронидного конъюгата бемпедоевой кислоты, а 25,4% – с калом. Менее 5% введенной дозы выводилось в неизменном виде с калом и мочой.

Особые группы населения

Почечная недостаточность

Фармакокинетика бемпедоевой кислоты оценивалась в ходе популяционного фармакокинетического анализа, проведенного на основе объединенных данных всех клинических исследований (n=2261) для оценки функции почек по равновесной AUC бемпедоевой кислоты, а также в фармакокинетическом исследовании однократного применения у пациентов с различной степенью нарушения функции почек. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, средняя экспозиция бемпедоевой кислоты была выше у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью в 1,4 раза (90% ПИ: 1,3, 1,4) и 1,9 раза (90% ПИ: 1,7, 2,0) соответственно.

Данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью ограничены; в исследовании с однократным введением AUC бемпедоевой кислоты была увеличена в 2,4 раза у пациентов (n=5) с тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Клинические исследования бемпедоевой кислоты не включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика бемпедоевой кислоты и ее метаболита (ESP15228) изучалась у пациентов с нормальной функцией печени или легкой, или умеренной печеночной недостаточностью (класс А или В по Чайлд-Пью) после однократного приема (n=8 в группе).

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, средние значения C_{max} и AUC бемпедоевой кислоты были снижены на 11% и 22% соответственно у пациентов с легкой печеночной недостаточностью и на 14% и 16% соответственно у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Ожидается, что это не приведет к снижению эффективности. Поэтому коррекция дозы у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не требуется.

Бемпедоевая кислота не изучалась у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).

Другие особые группы населения

Фармакокинетика бемпедоевой кислоты не зависела от возраста, пола или расы. Масса тела была статистически значимой ковариацией. Нижний квартиль массы тела (<73 кг) был связан с увеличением экспозиции примерно на 30%. Увеличение экспозиции не имело клинического значения, и корректировка дозы в зависимости от массы тела не рекомендуется.

Показания к применению

- Для снижения риска инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации у взрослых, которые не могут принимать рекомендуемую терапию статинами (включая тех, кто не принимает статины) при:

- наличии у них сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ)
- при высоком риске сердечно-сосудистого события, но без установленного ССЗ.

- В качестве дополнения к диете в сочетании с другими методами лечения, снижающими уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) или в качестве монотерапии, если сопутствующая терапия, направленная на снижение уровня ЛПНП-ХС,

невозможна, для снижения уровня ЛПНП-ХС у взрослых с первичной гиперлипидемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (ГСГ).

Способ применения и дозы

Принимать таблетки бемпедоевой кислоты 180 мг перорально один раз в день независимо от приема пищи. После начала приема Бемкора необходимо провести анализ уровня липидов в течение 8–12 недель.

Побочные действия

- Инфекция верхних дыхательных путей.
- Мышечные спазмы.
- Гиперурикемия.
- Боль в спине.
- Боль или дискомфорт в животе.
- Бронхит.
- Боль в конечностях.
- Анемия.
- Повышенные ферменты печени.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Лекарственные взаимодействия

Симвастатин: избегайте одновременного применения бемпедоевой кислоты с симвастатином в дозе более 20 мг.

Правастатин: избегайте одновременного применения бемпедоевой кислоты с правастатином в дозах более 40 мг.

Особые указания

Отмечено повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Регулярно проверяйте уровень мочевой кислоты по клиническим показаниям. Контролируйте наличие признаков и симптомов гиперурикемии и при необходимости начинайте лечение препаратами, снижающими уровень уратов. Может произойти разрыв сухожилия. Прекратите прием бемпедоевой кислоты при первых признаках разрыва сухожилия. Избегайте применения бемпедоевой кислоты у пациентов с заболеваниями сухожилий или разрывом сухожилий в анамнезе.

Разрыв сухожилий может происходить чаще у пациентов старше 60 лет, у тех, кто принимает кортикостероиды или фторхинолоны, у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с предшествующими заболеваниями сухожилий.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Прием бемпедоевой кислоты следует прекратить после подтверждения беременности, за исключением случаев, когда польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. Данные о применении бемпедоевой кислоты у беременных женщин, позволяющие оценить связанный с препаратом риск развития серьезных врожденных дефектов, выкидыша или неблагоприятных исходов для матери или плода, отсутствуют.

Период грудного вскармливания

Информация о наличии бемпедоевой кислоты в грудном молоке или молоке животных, о влиянии препарата на грудного ребенка или о влиянии препарата на выработку молока отсутствует. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения бемпедоевой кислотой.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Неизвестно о случаях влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами.

Передозировка

Симптомы и признаки

Специфических симптомов передозировки у человека не описано.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистер ALU-ALU, три блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в коробке из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Incepta Pharmaceuticals Ltd.

Адрес головного офиса: 40, Shahid Tajuddin Ahmed Sarani;

Tejgaon I/A, Dhaka-1208; Бангладеш.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ООО «NEO-FARM»

Республика Узбекистан, г. Ташкент 100179, Алмазарский р-н, Массив Чимбай 5 А,

Тел.: +998712292709.