

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ БЕМЗЕТ

Торговое название препарата: Бемзет

Действующие вещества (МНН): бемпедоевая кислота и эзетимиб.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: бемпедоевой кислоты - 180 мг и эзетимиба - 10 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (102), лактозы моногидрат (мелкий), кросповидон (тип В), гидроксипропилцеллюлоза (НРС-L), повидон (К 30), лаурилсульфат натрия/натрий лаурилсульфат, коллоидный диоксид кремния (200), стеарат магния, opadry II 85G54240 розовый, вода очищенная.

Описание: таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Сердечно-сосудистая система, гиполипидемические средства, комбинированные гиполипидемические препараты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с другими гиполипидемическими средствами.

Код АТХ: С10ВА10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Бемпедоевая кислота и эзетимиб – два препарата, снижающие уровень ЛПНП-ХС, с взаимодополняющими механизмами действия. Они снижают повышенный уровень ЛПНП-ХС за счёт двойного ингибирования синтеза холестерина в печени и его всасывания в кишечнике.

Бемпедоевая кислота

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-синтеазой 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.

Эзетимиб

Эзетимиб снижает уровень холестерина в крови, ингибируя его всасывание в тонком кишечнике. Было показано, что молекулярной мишенью эзетимиба является транспортер стеролов, белок Ниманна-Пика С1-Like 1 (NPC1L1), который участвует в кишечном всасывании холестерина и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и ингибирует всасывание холестерина, что приводит к снижению поступления кишечного холестерина в печень.

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

Поскольку пациенты с диабетом подвержены повышенному риску 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

Было проведено исследование QT для бемпедоевой кислоты. В дозе 240 мг (в 1,3 раза превышающей одобренную рекомендуемую дозу) бемпедоевая кислота не вызывает клинически значимого удлинения интервала QT.

Влияние эзетимиба или комбинированной схемы лечения бемпедоевой кислотой/эзетимибом на интервал QT не оценивалось.

Фармакокинетика

Биодоступность таблеток бемпедоевой кислоты/эзетимиба была схожей по сравнению с таковой для отдельных таблеток, принимаемых одновременно. Значения максимальной концентрации в сыворотке (C_{max}) для бемпедоевой кислоты и ее активного метаболита (ESP15228) были схожими между лекарственными формами, но значения C_{max} эзетимиба и глюкуронида эзетимиба были примерно на 13% и 22% ниже, соответственно, для бемпедоевой кислоты/эзетимиба по сравнению с отдельными таблетками, принимаемыми одновременно. Учитывая схожую общую степень экспозиции эзетимиба и глюкуронида эзетимиба (измеренную по AUC), снижение C_{max} на 22% вряд ли будет клинически значимым.

При одновременном применении эзетимиба с бемпедоевой кислотой клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось. AUC и C_{max} общего эзетимиба (эзетимиба и его глюкуронидной формы) и глюкуронида эзетимиба увеличивались примерно в 1,6 и 1,8 раза соответственно при однократном приеме эзетимиба с бемпедоевой кислотой в равновесном состоянии. Это увеличение, вероятно, обусловлено ингибированием OATP1B1 бемпедоевой кислотой, что приводит к снижению печеночного захвата и, следовательно, выведения эзетимиба-глюкуронида. Увеличение AUC и C_{max} для эзетимиба составило менее 20%.

Бемпедоевая кислота

Фармакокинетические данные показывают, что бемпедоевая кислота абсорбируется со средним временем до достижения максимальной концентрации 3,5 часа при приеме в виде таблеток бемпедоевой кислоты и эзетимиба 180 мг/10мг.

Фармакокинетические параметры бемпедоевой кислоты представлены как среднее значение [стандартное отклонение (SD)], если не указано иное.

Бемпедоевую кислоту можно считать пролекарством, которое активируется внутриклеточно ACSVL1 до ETC-1002-CoA. Стационарные C_{max} и AUC после многократного введения доз у пациентов с гиперхолестеринемией составили 24,8 (6,9) мкг/мл и 348 (120) мкг·ч/мл соответственно.

Фармакокинетика бемпедоевой кислоты в равновесном состоянии была в целом линейной в диапазоне от 120 мг до 220 мг. Изменения фармакокинетики бемпедоевой кислоты со временем после повторного введения в рекомендуемой дозе не наблюдались, а равновесное состояние бемпедоевой кислоты достигалось через 7 дней.

Средний коэффициент накопления бемпедоевой кислоты составил приблизительно 2,3.

Эзетимиб

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и активно конъюгируется с фармакологически активным фенольным глюкуронидом (эзетимиб-глюкуронидом). Средняя C_{\max} достигается в течение 1–2 часов для эзетимиб-глюкуронида и 4–12 часов для эзетимиба. Абсолютную биодоступность эзетимиба определить невозможно, поскольку соединение практически нерастворимо в водных средах, подходящих для инъекций. Эзетимиб подвергается интенсивной энтерогепатической циркуляции, при этом наблюдается несколько пиков его концентрации.

Влияние пищи

После приема бемпедоевой кислоты/эзетимиба с высококалорийным завтраком у здоровых добровольцев значения AUC бемпедоевой кислоты и эзетимиба были сопоставимы с показателями натощак. По сравнению с голоданием, прием пищи приводил к снижению C_{\max} бемпедоевой кислоты и эзетимиба на 30% и 12% соответственно. По сравнению с голоданием, прием пищи приводил к снижению AUC и C_{\max} глюкуронида эзетимиба на 12% и 42% соответственно. Этот эффект пищи не считается клинически значимым.

Распределение

Бемпедоевая кислота

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

Эзетимиб

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

Метаболизм

Бемпедоевая кислота

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

Основной путь выведения бемпедоевой кислоты — метаболизм до ацилглюкуронида. Бемпедоевая 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.

Как бемпедоевая кислота, так и ESP15228 превращаются *in vitro* в неактивные конъюгаты глюкуронида под действием УДФ-глюкуронозилтрансферазы-2B7 (UGT2B7).

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

У пациентов с гиперхолестеринемией значения C_{\max} и AUC равномогного активного метаболита (ESP15228) бемпедоевой кислоты в равновесном состоянии 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 бемпедоевой кислоты, исходя из системного воздействия и фармакокинетических свойств.

Эзетимиб

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует ферменты цитохрома P450, метаболизирующие лекарственные препараты.

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эзетимибом и лекарственными препаратами, которые, как известно, метаболизируются цитохромами P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4, или N-ацетилтрансферазой, не наблюдалось.

Эзетимиб метаболизируется преимущественно в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция фазы II) с последующей экскрецией с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция фазы I) наблюдался у всех исследованных видов. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными производными лекарственного препарата, обнаруживаемыми в плазме, составляя приблизительно от 10% до 20% и от 80% до 90% от общего количества препарата в плазме соответственно. Как эзетимиб, так и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы с признаками значительной энтерогепатической рециркуляции.

Выведение

Бемпедоевая кислота

Клиренс бемпедоевой 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 бемпедоевой 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) было обнаружено в моче, главным образом в виде ацилглюкуронидного конъюгата бемпедоевой кислоты, а 25,4% — в кале. Менее 5% введенной дозы было выделено в виде неизменной бемпедоевой кислоты с калом и мочой.

Эзетимиб

После перорального введения ¹⁴C-эзетимиба (20 мг) человеку общий эзетимиб (эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид) составлял приблизительно 93% от общей радиоактивности в плазме. Примерно 78% и 11% введенной радиоактивности были обнаружены в фекалиях и моче соответственно в течение 10-дневного периода сбора образцов. Через 48 часов радиоактивность в плазме не определялась.

Период полувыведения эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет приблизительно 22 часа.

Особые группы населения

Почечная недостаточность

Бемпедоевая кислота

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 и эзетимиба не включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг пациентами с тяжелым заболеванием почек (n=8; средний клиренс креатинина \leq 30 мл/мин/1,73 м²) средняя AUC общего эзетимиба увеличилась примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами (n=9). Этот результат не считается клинически значимым.

У еще одного пациента в данном исследовании (после трансплантации почки, принимающего несколько лекарственных препаратов, включая циклоспорин) экспозиция общего эзетимиба была в 12 раз выше.

Печеночная недостаточность

Комбинация бемпедоевой кислоты и эзетимиба не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью из-за неизвестных эффектов повышенного воздействия эзетимиба.

Бемпедоевая кислота

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. Исследования бемпедоевой кислоты у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не проводились.

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг средняя AUC общего эзетимиба увеличилась примерно в 1,7 раза у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами. В 14-дневном исследовании с многократным приемом (10 мг в сутки) у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC общего эзетимиба увеличилась примерно в 4 раза на 1-й и 14-й дни по сравнению со здоровыми добровольцами.

Другие особые группы населения

Бемпедоевая кислота

Из 3621 пациента, получавших бемпедоевую кислоту в плацебо-контролируемых исследованиях, 2098 (58%) были старше 65 лет. В целом различий в безопасности или эффективности между этими пациентами и более молодыми пациентами не наблюдалось. 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.

Эзетимиб

Герiatrics. В исследовании с многократным применением эзетимиба в дозе 10 мг один раз в сутки в течение 10 дней общая концентрация эзетимиба в плазме была примерно в 2 раза выше у пожилых (≥ 65 лет) здоровых лиц по сравнению с более молодыми. Снижение уровня ЛПНП-ХС и профиль безопасности сопоставимы у пожилых и молодых пациентов, получавших эзетимиб.

Пол

Общая концентрация эзетимиба в плазме у женщин несколько выше (примерно на 20%), чем у мужчин. Снижение уровня ЛПНП-ХС и профиль безопасности сопоставимы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб.

Показания к применению

Бемзет, комбинация бемпедоевой кислоты и эзетимиба, показан:

- В качестве дополнения к диете, отдельно или в сочетании с другими методами лечения, снижающими уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС), для снижения уровня ЛПНП-ХС у взрослых с первичной гиперлипидемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию.

Бемпедоевая кислота, входящая в состав препарата Бемзет, показана:

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

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата Бемзет – одна таблетка перорально один раз в день. Одна таблетка Бемзета содержит 180 мг бемпедоевой кислоты и 10 мг эзетимиба.

Глотайте таблетку целиком. Бемзет можно принимать независимо от приёма пищи. Если пропущен приём, примите пропущенную дозу как можно скорее. Не удваивайте следующую дозу.

После начала приёма препарата Бемзет проанализируйте уровень липидов в течении 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 и эзетимиба с симвастатином в дозе более 20 мг.

Правастатин: Избегайте одновременного применения бемпедоевой кислоты и эзетимиба с правастатином в дозах более 40 мг.

Особые указания

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

Прекратите прием бемпедоевой кислоты и эзетимиба после подтверждения беременности, за исключением случаев, когда польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. Данные о применении бемпедоевой кислоты и эзетимиба 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

Информации о наличии бемпедоевой кислоты и эзетимиба в грудном молоке или молоке животных, о влиянии препарата на грудного ребенка или о влиянии препарата на выработку молока не имеется. Грудное вскармливание во время лечения бемпедоевой кислотой и эзетимибом не рекомендуется.

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 хранения

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.