

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розулип Плюс, 5 мг + 10 мг, капсулы

Розулип Плюс, 10 мг + 10 мг, капсулы

Розулип Плюс, 20 мг + 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: розувастатин, эзетимиб

Розулип Плюс, 5мг+10мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2 таблетки

Таблетка, содержащая розувастатин

Каждая таблетка содержит 5 мг розувастатина, что соответствует 5,34 розувастатин цинка.

Таблетка, содержащая эзетимиб

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

Розулип Плюс, 10мг+10мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2 таблетки

Таблетка, содержащая розувастатин

Каждая таблетка содержит 10 мг розувастатина, что соответствует 10,68 розувастатин цинка.

Таблетка, содержащая эзетимиб

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

Розулип Плюс, 20мг+10мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2 таблетки

Таблетка, содержащая розувастатин

Каждая таблетка содержит 20 мг розувастатина, что соответствует 21,36 розувастатин цинка.

Таблетка, содержащая эзетимиб

Каждая таблетка содержит 10 мг эзетимиба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Розулип Плюс, 5мг+10мг, капсулы

Капсулы 5 мг+10 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с основанием белого цвета и крышкой желтого цвета. Каждая капсула содержит две таблетки.

Одна таблетка, содержащая 5 мг розувастатина: Белые или почти белые продолговатые таблетки с гравировкой стилизованной буквы Е и номера 595 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Одна таблетка, содержащая 10 мг эзетимиба: Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы Е на одной стороне таблетки, и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Розулип Плюс, 10мг+10мг, капсулы

Капсулы 10 мг+10 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI–SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с основанием желтого цвета и крышкой желтого цвета. Каждая капсула содержит две таблетки.

Одна таблетка, содержащая 10 мг розувастатина: Белые или почти белые продолговатые таблетки с гравировкой стилизованной буквы Е и номера 596 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Одна таблетка, содержащая 10 мг эзетимиба: Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы Е на одной стороне таблетки, и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Розулип Плюс, 20мг+10мг, капсулы

Капсулы 20 мг+10 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI–SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с основанием желтого цвета и крышкой светло-коричневого с розоватым оттенком цвета. Каждая капсула содержит две таблетки.

Одна таблетка, содержащая 20 мг розувастатина: Белые или почти белые продолговатые таблетки с гравировкой стилизованной буквы Е и номера 597 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

Одна таблетка, содержащая 10 мг эзетимиба: Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы Е на одной стороне таблетки, и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Первичная гиперхолестеринемия.

Препарат Розулип Плюс показан в дополнение к диете пациентам с первичной гиперхолестеринемией (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии).

Розулип Плюс назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Капсулы Розулип Плюс 5 мг/10 мг, 10 мг/10 мг и 20 мг/10 мг не пригодны для лечения пациентов, которым необходима доза розувастатина 40 мг.

Препарат Розулип Плюс не предназначается для начального курса терапии.

Пациенты должны находиться на соответствующей диете, понижающей концентрацию липидов в крови (гипохолестеринемической диете). Во время лечения препаратом Розулип Плюс пациенты должны продолжать эту диету.

Рекомендуемая суточная доза – 1 капсула Розулип Плюс.

Препарат Розулип Плюс назначается пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации.

Лечение комбинированным препаратом можно начать только после установления необходимых доз монокомпонентов. При изменении дозы также необходима титрация с помощью монокомпонентов. После титрации дозы можно переходить на лечение соответствующим препаратом с фиксированными дозами.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза розувастатина составляет 5 мг. Комбинированный препарат Розулип Плюс не подходит для начального курса терапии. Перед началом лечения комбинированным препаратом или изменением его дозы необходим предварительный подбор доз обоих монокомпонентов.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Комбинированный препарат Розулип Плюс не подходит для начального курса терапии. Перед началом лечения комбинированным препаратом или изменением его дозы необходим предварительный подбор доз обоих монокомпонентов.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение любых доз розувастатина противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Розулип Плюс противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3). Нет необходимости изменения дозы у пациентов с легким нарушением функции печени (с баллами по Чайлд-Пью 5-6). Лечение препаратом Розулип Плюс не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени (с баллами по Чайлд-Пью 7-9) и с тяжелой печеночной недостаточностью (с баллами по Чайлд-Пью >9).

Этнические группы

У пациентов азиатского происхождения отмечали повышенное системное воздействие розувастатина (см. разделы 4.4 и 5.2). У пациентов азиатского происхождения рекомендуемая начальная доза розувастатина составляет 5 мг. Фиксированная комбинация доз не подходит в качестве терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать или изменять дозу препарата только после подбора подходящих доз обоих монокомпонентов.

Генетический полиморфизм

Известно, что некоторые типы генетического полиморфизма повышают системное воздействие розувастатина (см. раздел 5.2). У пациентов с установленным наличием некоторых типов полиморфизма рекомендуется применение более низкой суточной дозы препарата Розулип Плюс.

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Рекомендуемая начальная доза розувастатина для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел 4.4). Комбинированный препарат можно назначать или изменять его дозу только после соответствующей подборки доз обоих монокомпонентов.

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розулип Плюс с некоторыми лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4 и 4.5). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розулип Плюс. Если же применение указанных выше препаратов и Розулип Плюс необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии и розувастатина и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5).

Дети

Эффективность и безопасность препарата Розулип Плюс у детей и подростков в возрасте до 18 лет еще не установлена. Существующие в настоящий момент данные представлены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако, на основании этих данных нельзя сформулировать рекомендаций по режиму дозирования. Препарат противопоказан к применению у детей и подростков до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат для приема внутрь.

Розулип Плюс следует принимать один раз в день в одно и то же время суток, независимо от времени приема пищи.

Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой.

Розулип Плюс следует принимать за 2 часа и более до или через 4 часа и более после приема препаратов, способствующих выведению желчных кислот.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к розувастатину, эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (> 3х верхних границ нормы (ВГН));
- Умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- Одновременный прием циклоспорина;
- У женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- Тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин);
- Миопатия;
- Предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- Дети и подростки до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами (см. раздел 5.2); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами (включая варфарин и флуиндион). Пациенты, принимающие одновременно эзетимиб и фенофибрат, должны знать о возможном риске развития заболеваний желчного пузыря.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные и опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует (см. разделы 5.1 и 4.4).

Действие на скелетную мускулатуру

У пациентов, получавших лечение всеми дозами розувастатина, и особенно при приеме доз >20 мг отмечали действие препарата на скелетную мускулатуру: напр., развитие миалгии, миопатии и (редко) рабдомиолиза. Как и при применении других ингибиторов ГИГ-КоА-редуктазы, частота рабдомиолиза при пострегистрационном применении розувастатина выше при приеме дозы, равной 40 мг.

В пострегистрационном периоде при применении эзетимиба отмечали случаи развития миопатии и рабдомиолиза. Рабдомиолиз в очень редких случаях сообщался как при монотерапии эзетимибом, так и при добавлении эзетимиба к другим лекарственным средствам, ассоциированным с повышенным риском рабдомиолиза. Если есть подозрение на миопатию (на основании симптомов со стороны мышц или повышенной активности КФК), следует немедленно прекратить прием эзетимиба, всех статинов и каких-либо лекарственных средств, для которых установлена связь с повышенным уровнем рабдомиолиза. В начале лечения всех пациентов следует предупреждать о риске миопатии и о необходимости своевременно сообщать обо всех эпизодах беспричинной боли в мышцах, болезненности мышц или слабости (см. раздел 4.8).

Действие на печень

В контролируемых исследованиях с совместным приемом эзетимиба и статина отмечали последовательное повышение трансаминаз (≥ 3 ВГН).

Рекомендуется определять функцию печени до начала лечения и через 3 месяца после начала терапии розувастатином. Розувастатин следует отменить или снизить его дозу, если активность трансаминаз сыворотки будет > 3х ВГН. Частота серьезных явлений со стороны печени (преимущественно - повышение активности трансаминаз) при пострегистрационном применении чаще отмечается при приеме дозы розувастатина равной 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, до начала терапии препаратом Розулип Плюс необходимо лечение исходного заболевания.

Ввиду неизвестных эффектов повышенного воздействия эзетимиба у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, применение препарата Розулип Плюс у них не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Действие на почки

Протеинурию, обнаруживаемую при экспресс-тестировании, преимущественно канальцевой природы, отмечали у пациентов, получающих лечение повышенными дозами розувастатина, в частности, дозой 40 мг. В большинстве случаев протеинурия была преходящей или непостоянной. Не было установлено, что протеинурия сигнализирует о развитии острого или прогрессирующего заболевания почек (см. раздел 4.8). В пострегистрационном периоде серьезные побочные реакции со стороны почек чаще наблюдались при приеме дозы 40 мг. При наблюдении за пациентами, принимающие дозу 40 мг следует рассмотреть необходимость контроля функции почек (по крайней мере, каждые 3 месяца).

Определение активности креатинфосфокиназы

Не следует определять активность КФК после интенсивной физической нагрузки или при наличии других вероятных причин для повышения активности КФК, которые могут затруднить интерпретацию результатов.

Если исходно отмечается значительное повышение активности КФК (>5 ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Если при повторном измерении будет подтверждено, что активность КФК составляет >5 ВГН, лечение начинать не следует.

Фузидовая кислота

Капсулы Розулип Плюс нельзя применять совместно с фузидовой кислотой для системного применения или в течение 7 дней после отмены лечения фузидовой кислотой. У пациентов, которым необходимо лечение фузидовой кислотой, следует отменить розувастатин на протяжении всего периода лечения. У пациентов, совместно получавших розувастатин и фузидовую кислоту, сообщалось о развитии рабдомиолиза (в некоторых случаях со смертельным исходом) (см. раздел 4.5). Пациенты должны быть информированы о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при развитии мышечной слабости, боли или чувствительности в мышцах.

Через 7 дней после введения последней дозы фузидовой кислоты можно вновь начать лечение розувастатином.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное лечение фузидовой кислотой, например, при тяжелых инфекциях, решение о необходимости совместного применения фузидовой кислоты и препарата Розулип Плюс должно приниматься индивидуально, взвесив потенциальный риск терапии и возможную пользу при тщательном контроле состояния пациента.

Перед началом лечения

Розулип Плюс, как и другие препараты, в состав которых входят ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с наличием факторов, предрасполагающих к развитию миопатии или рабдомиолиза:

- Почечная недостаточность;

- Гипотиреоз;
- Наследственные заболевания мышц в личном или семейном анамнезе;
- Токсическое действие на мышцы при применении другого ингибитора ГМГ-КоА или фибрата;
- Злоупотребление алкоголем;
- Возраст >70 лет;
- Ситуации, при которых возможно повышение уровней активных веществ в плазме (см. раздел 5.2);
- Одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу лечения, и у них рекомендуется проводить клинический мониторинг. Не следует начинать лечение при значительном исходном повышении активности КФК (>5 ВГН).

Во время лечения

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о случаях необъясненной мышечной боли, слабости или спазмов в мышцах, особенно если такие случаи сопровождаются общей слабостью или лихорадкой. У этих пациентов следует измерять активность КФК. Следует прекратить лечение при заметном повышении активности КФК (>5 ВГН) или при наличии тяжелых симптомов, ежедневно вызывающих дискомфорт (даже при активности КФК \leq 5 ВГН). Стандартный мониторинг активности КФК у пациентов с отсутствием каких-либо симптомов не требуется.

Имеются очень редкие сообщения о развитии иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии во время или после лечения статинами, в том числе розувастатином. Клинически это заболевание характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением активности КФК в сыворотке, которые сохраняются, несмотря на отмену статинов.

В клинических исследованиях не было данных об усилении действия на скелетную мускулатуру у небольшого числа пациентов, одновременно принимавших розувастатин и другие гиполипидемические средства. У пациентов, одновременно принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы и производные фиброевой кислоты (в том числе, гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту, азоловые противогрибковые средства, ингибиторы протеаз или антибиотики-макролиды, отмечали повышенную частоту миозита и миопатии. Гемфиброзил повышает риск миопатии при совместном приеме с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому комбинация Розулип Плюс и гемфиброзила не рекомендуется. Выгоды дальнейшего снижения уровней липидов при комбинированном приеме Розулип Плюс и фибратов или ниацина следует тщательно сопоставлять с возможными рисками при применении такой комбинации лекарственных средств.

Розулип Плюс не следует применять у пациентов с серьезными острыми состояниями, при которых вероятно наличие миопатии или которые предрасполагают к развитию почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, при сепсисе, артериальной гипотензии, обширных хирургических вмешательствах, травмах, тяжелых нарушениях обмена веществ, эндокринной системы или электролитного баланса, при неконтролируемых судорогах).

Этническая принадлежность пациентов

Исследования фармакокинетики розувастатина показали повышенное воздействие лекарственного средства у пациентов азиатского происхождения по сравнению с пациентами европейцами (см. разделы 4.2 и 5.2).

Ингибиторы протеаз

У пациентов, одновременно принимавших розувастатин и различные ингибиторы протеаз в комбинации с ритонавиром, отмечали повышение системного воздействия розувастатина. Следует учитывать, как пользу от снижения липидов при применении Розулип Плюс у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеаз, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме при начале приема и при титрации дозы розувастатина. Совместное применение препарата с некоторыми ингибиторами протеаз рекомендуется только с коррекцией дозы Розулип Плюс (см. разделы 4.2 и 5.2).

Интерстициальные заболевания легких

В исключительных случаях при приеме некоторых статинов, особенно при длительной терапии, сообщалось о развитии интерстициальных заболеваний легких. К симптомам таких заболеваний относятся непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, потеря веса и лихорадка). Если есть подозрение, что у пациента развивается интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые данные позволяют предполагать, что препараты класса статинов повышают концентрацию глюкозы в крови и у некоторых пациентов, с высоким риском развития сахарного диабета, могут приводить к гипергликемии, уровень которой соответствует формальному определению сахарного диабета и требует начала противодиабетической терапии. Этот риск, однако, перекрывается снижением сосудистого риска при применении статинов, и потому он не должен являться причиной для прекращения терапии статинами. У пациентов группы риска (концентрация глюкозы натощак - 5,6–6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышение концентрации ТГ, АГ) следует проводить клинический и биохимический мониторинг сахарного диабета в соответствии с национальными руководствами.

В исследовании JUPITER общая частота развития сахарного диабета сообщалась равной 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% – в группе приема плацебо (преимущественно у пациентов с концентрацией глюкозы натощак, равной 5,6–6,9 ммоль/л).

Фибраты

Безопасность и эффективность совместного приема эзетимиба и фибратов не установлены. Если у пациента, принимающего Розулип Плюс и фенофибрат, подозревается развитие холестаза, необходимо провести обследование желчного пузыря и прекратить данную терапию (см. разделы 4.5 и 4.8).

Антикоагулянты

Если Розулип Плюс добавляют к терапии варфарином, иным кумариновым антикоагулянтом или флуиндионом, необходим соответствующий мониторинг международного нормализованного отношения ((МНО); см. раздел 4.5).

Циклоспорин:

см. разделы 4.3 и 4.5.

Заболевания печени и употребление алкоголя

Розулип Плюс следует с осторожностью применять у пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя и/или с заболеваниями печени в анамнезе.

Дети

Безопасность и эффективность Розулип Плюс у лиц младше 18 лет еще не установлены, и потому применение препарата в этой возрастной группе не рекомендуется.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина значения АУС розувастатина были в среднем в 7 раз выше по сравнению со значениями у здоровых добровольцев. Такая комбинация не влияет на концентрации циклоспорина в плазме.

Совместное применение препарата Розулип Плюс и циклоспорина противопоказано.

В исследовании, проводившемся у восьми пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК >50 мл/мин при приеме постоянной дозы циклоспорина, однократный прием 10 мг эзетимиба приводил к повышению среднего значения АУС эзетимиба в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с АУС в здоровой популяции из другого исследования (контроль), получавшей только эзетимиб (n=17). В другом исследовании пациент после трансплантации почки, с тяжелой почечной недостаточностью, получал циклоспорин и много других лекарственных средств. У этого пациента отмечали повышение системного воздействия эзетимиба в 12 раз по сравнению с контрольными участниками, принимавшими только эзетимиб. В двухэтапном перекрестном исследовании, проводившемся у двенадцати здоровых участников, ежедневный прием 20 мг эзетимиба в течение 8 дней + однократный прием 100 мг циклоспорина в день приводил к повышению АУС циклоспорина, в среднем, на 15% (диапазон значений: от снижения на 10% до повышения на 51%) по сравнению с однократным приемом только 100 мг циклоспорина. Контролируемых исследований влияния совместного приема эзетимиба и циклоспорина на воздействие последнего у пациентов после трансплантации почки не проводили.

Не рекомендуемые комбинации

Ингибиторы протеазы: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеаз может приводить к значительному повышению системного воздействия розувастатина (см. таблицу 1). Например, в исследовании фармакокинетики совместный прием 10 мг розувастатина и комбинированного препарата двух ингибиторов протеаз (атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг) здоровыми добровольцами был ассоциирован с повышением АУС розувастатина приблизительно в три раза, а C_{max} – примерно в семь раз. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеаз возможно только после

тщательной оценки доз розувастатина, скорректированных на основании ожидаемого увеличения воздействия розувастатина. Данная комбинация доз не подходит в качестве терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать только после подбора подходящей дозировки розувастатина или обоих компонентов.

Ингибиторы белков-транспортёров: розувастатин является субстратом некоторых белков-переносчиков, в том числе для транспортера захвата клетками печени OATP1B1 и для транспортера выведения BCRP. Одновременное применение Розулип Плюс и лекарственных средств, ингибирующих данные белки-транспортёры, может приводить к повышению концентраций розувастатина в плазме и к повышению риска миопатии.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к 2-кратному увеличению C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы ниацина (никотиновой кислоты 1 г/сут и выше) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при использовании в монотерапии.

Врачи должны знать, что у пациентов, принимающих эзетимиб и фенофибрат, существует риск развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Если у пациента, принимающего эзетимиб и фенофибрат, подозревается развитие холестаза, показано обследование желчного пузыря, а также прекращение данной терапии. Одновременный прием фенофибрата и гемфиброзила повышал суммарные концентрации эзетимиба (приблизительно в 1,5 и 1,7 раза, соответственно). Совместное применение эзетимиба с другими фибратами не изучали. Фибраты могут повышать экскрецию холестерина с желчью, что приводит к желчнокаменной болезни. В исследованиях у животных эзетимиб иногда (не у всех видов животных) приводил к повышению концентраций холестерина в желчи желчного пузыря. Нельзя исключить, что терапевтическое применение эзетимиба ассоциировано с риском развития желчнокаменной болезни.

Фузидовая кислота:

При системном применении фузидовой кислоты совместно со статинами может повыситься риск миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим и/или фармакокинетическим) еще не выяснен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в некоторых случаях со смертельным исходом) у пациентов, получавших такие комбинации. Если лечение фузидовой кислотой необходимо, то на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой следует отменить статины (см. раздел 4.4).

Прочие взаимодействия

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%. Подобное

взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома P450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами (ЛС) на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450.

Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует ферменты цитохрома P450, метаболизирующие лекарственные средства. Не отмечали клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эзетимибом и лекарственными средствами, метаболизируемыми цитохромами P450: 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 – или N-ацетилтрансферазой.

Антагонисты витамина К: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало приема или повышение дозы розувастатина у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (гепарин или другие кумариновые антикоагулянты) могут приводить к повышению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема или снижение дозы розувастатина может приводить к снижению МНО. В таких ситуациях желателен соответствующий мониторинг МНО.

Прием эзетимиба (10 мг 1 раз/сут) не влиял на биодоступность варфарина или на протромбиновое время, как это было показано в исследовании, проведенном у двенадцати здоровых взрослых мужчин. Имеются, однако, сообщения о повышении международного нормализованного отношения, у пациентов при добавлении эзетимиба к приему варфарина или флуиндиона. Если Розулип Плюс добавляют к приему варфарина, другого кумаринового антикоагулянта или флуиндиона, следует соответствующим образом проводить мониторинг МНО (см. раздел 4.4).

Пероральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия (ЗГТ): Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела, соответственно, на 26% и на 34%. Это повышение уровней лекарственных средств в плазме следует учитывать при подборе доз пероральных контрацептивов. Отсутствуют данные фармакокинетики при одновременном приеме розувастатина и ЗГТ, и поэтому нельзя исключить аналогичного взаимодействия. Тем не менее, эта комбинация хорошо изучена в клинических исследованиях у женщин, и она хорошо переносилась.

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия эзетимиб не влиял на фармакокинетику пероральных контрацептивов, включавших этинилэстрадиол и левоноргестрел.

Холестирамин: одновременное применение холестирамина уменьшало среднюю площадь под фармакокинетической кривой (AUC) суммы эзетимиба и его глюкуронида приблизительно на 55%. Это взаимодействие может препятствовать последовательному снижению холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при добавлении эзетимиба к терапии холестирамином (см. раздел 4.2).

Статины: не отмечали клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при совместном применении эзетимиба с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином или розувастатином.

Другие лекарственные средства: на основании данных, полученных в исследованиях лекарственных взаимодействий, не ожидается клинически значимого взаимодействия между розувастатином и дигоксином.

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия эзетимиб не влиял на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, глипизида, толбутамида или мидазолама. Циметидин при приеме совместно с эзетимибом не влиял на биодоступность последнего.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Когда требуется совместный прием розувастатина и других лекарственных средств, которые повышают системное воздействие розувастатина, необходима коррекция дозы последнего. Если ожидаемое увеличение воздействия (AUC) составляет 2 раза или выше, начинают прием розувастатина с дозы 5 мг/сут. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина таким образом, чтобы ожидаемое системное воздействие розувастатина не превышала таковое для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1.

Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим дозирования лекарственного средства, с которым взаимодействует розувастатин	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза/сут, 6 мес	10 мг 1 раз/сут, 10 сут	7,1 раза ↑
Регорафениб 160 мг, 1 раз/сут, 14 сут	5 мг, однократно	3,8 раза ↑
Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 сут	10 мг, однократно	3,1 раза ↑
Лопинавир 400 мг + ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 17 сут	20 мг 1 раз/сут, 7 сут	2,1 раза ↑
Симепревир 150 мг 1 раз/сут, 7 сут	10 мг однократно	2,8 раза ↑
Элбасвир 50 мг +гразопревир 200 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	2,26 раза ↑**
Гразопревир 200 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	1,59 раза ↑**

Клопидогрел 300 мг однократно и 75 мг через 24 ч	20 мг, однократно	2 раза ↑
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 сут	80 мг, однократно	1,9 раза ↑
Элтромбопаг 75 мг 1 раз/сут, 10 сут	10 мг, однократно	1,6 раза ↑
Дарунавир 600 мг + ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 7 сут	10 мг 1 раз/сут, 7 сут	1,5 раза ↑
Типранавир 500 мг + ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 11 сут	10 мг, однократно	1,4 раза ↑
Дронедарон 400 мг 2 раза/сут	Нет данных	1,4 раза ↑
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 5 сут	10 мг, однократно	1,4 раза ↑***
Фосампренавир 700 мг + ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 8 сут	10 мг, однократно	↔
Алеглитазавир 0,3 мг, 7 сут	40 мг, 7 сут	↔
Силимарин 140 мг 3 раза/сут, 5 сут	10 мг, однократно	↔
Фенофибрат 67 мг 3 раза/сут, 7 сут	10 мг, 7 сут	↔
Рифампин 450 мг 1 раз/сут, 7 сут	20 мг, однократно	↔
Кетоконазол 200 мг 2 раза/сут, 7 сут	80 мг, однократно	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут, 11 сут	80 мг, однократно	↔
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 сут	80 мг, однократно	28% ↓
Баикалин 50 мг 3 раза/сут, 14 сут	20 мг, однократно	47% ↓

*Данные, приведенные как изменение в х раз – это соотношение AUC при приеме комбинации препаратов и одного только розувастатина. Данные, приведенные как % – это %-ное различие относительно приема одного только розувастатина.

↑ – повышение, ↔ – без изменений, ↓ – снижение

** При совместном применении с элбасвиром или grazопревиrom суточная доза розувастатина не должна превышать 10 мг.

***Несколько исследований взаимодействия проводили и с другими дозировками розувастатина, в таблице показано наиболее значимое изменение AUC.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Розулип Плюс противопоказан при беременности.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции.

Поскольку ХС и продукты биосинтеза ХС важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае диагностирования беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Отсутствуют клинические данные о применении эзетимиба во время беременности.

Исследования эзетимиба на животных не выявили прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развитие эмбриона/плода, роды 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 препарата должен быть прекращен.

Кормление грудью

Препарат Розулип Плюс противопоказан в период грудного вскармливания. В исследованиях на крысах было выявлено, что эзетимиб выделяется с молоком. Данных о выделении розувастатина и эзетимиба с грудным молоком у женщин нет, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

Отсутствуют клинические данные об эффекте эзетимиба на фертильность человека. Эзетимиб не влияет на фертильность самцов и самок крыс.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния Розулип Плюс на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако следует учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. По данным контролируемых клинических исследований менее 4% пациентов, получавших розувастатин, выбыли из исследований вследствие развития нежелательных реакций.

В клинических исследованиях продолжительностью до 112 недель 2396 пациентов получали эзетимиб в дозе 10 мг в сутки в качестве монотерапии, 11 308 пациентов – в комбинации со статином и 185 пациентов – в комбинации с фенофибратом. Нежелательные реакции были умеренными и обратимыми. Общая частота возникновения побочных эффектов, а также % пациентов, выбывших из исследования вследствие развития нежелательных реакций, в группах, получавших эзетимиб и плацебо, были сходными.

По имеющимся данным, в клинических исследованиях 1200 пациентов получали комбинированное лечение розувастатином и эзетимибом. По литературным данным у пациентов с гиперхолестеринемией наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с комбинацией розувастатин+эзетимиб, было повышение активности

«печеночных» трансаминаз, желудочно-кишечные расстройства и боль в мышцах. Это известные побочные эффекты для данных действующих веществ. Однако, с точки зрения побочных эффектов, нельзя полностью исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных явлений представлена следующим образом: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя определить на основании имеющихся данных).

В каждой из групп по частоте нежелательные эффекты приводятся в порядке снижения степени тяжести.

Классы системы органов, MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			тромбоцитопения ²		тромбоцитопения ⁵
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции повышенной чувствительности, в том числе отек Квинке ²		повышенная чувствительность (в том числе кожная сыпь, крапивница, анафилаксия и отек Квинке) ⁵
Эндокринные нарушения	сахарный диабет ^{1,2}				
Нарушения метаболизма и питания		снижение аппетита ³			
Психические нарушения					депрессия ^{2,5}
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль ^{2,4} , головокружение ²	парестезия ⁴		полинейропатия ² , потеря памяти ²	периферическая нейропатия ² нарушения сна (в том числе бессонница и ночные кошмары) ² ГОЛОВО-

					кружение ⁵ ; парестезия ⁵
Нарушения со стороны сосудов		приливы ³ ; повышение артериального давления ³			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		кашель ³			кашель ² , одышка ^{2,5}
Желудочно-кишечные нарушения	запор ² , тошнота ² , боль в животе ^{2,3} диарея ³ ; метеоризм ³	диспепсия ³ ; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ³ ; тошнота ³ сухость во рту ⁴ ; гастрит ⁴	панкреатит ²		диарея ² панкреатит ⁵ ; запор ⁵
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			повышение активности печеночных трансаминаз ²	желтуха ² , гепатит ²	гепатит ⁵ , холелитиаз ⁵ , холецистит ⁵ ,
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		кожный зуд ^{2,4} , кожная сыпь ^{2,4} , крапивница ^{2,4}			синдром Стивенса-Джонсона ² многоформная эритема ⁵
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	миалгия ^{2,4}	артралгия ³ ; мышечные спазмы ³ ; боль в шее ³ боль в спине ⁴ ; мышечная слабость ⁴ ; боль в конечностях ⁴	миопатия (включая миозит) ² , рабдомиолиз ²	артралгия ²	иммуноопосредованная некротизирующая миопатия ² , поражения сухожилий, иногда с их разрывом ² , миалгия ⁵ ; миопатия и рабдомиолиз ⁵

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				гематурия ²	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				гинекомастия ²	
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения ² утомляемость ³	боль в грудной клетке ³ , боль ³ астения ⁴ ; периферические отеки ⁴			периферические отеки ² астения ⁵
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности аланин-амино-трансферазы (АЛТ) и/или аспартат-амино-трансферазы (АСТ) ⁴	повышение активности АЛТ и/или АСТ ³ ; креатин-фосфокиназы (КФК) ³ ; γ-глутамил-трансферазы (ГГТ) ³ ; отклонения биохимических показателей функции печени ³			

¹ Для розувастатина, частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², повышение концентрации ТГ, артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе).

² Профиль нежелательных реакций для розувастатина, основанный на данных клинических исследований и широкого пострегистрационного применения.

³ Нежелательные реакции при монотерапии эзетимибом (n=2396), отмечались с большей частотой, чем при приеме плацебо (n=1159)

⁴ Нежелательные реакции при совместном приеме эзетимиба со статином (n=11308), отмечались с большей частотой, чем при приеме одного только статина (N=9361).

⁵ Дополнительные нежелательные реакции при приеме эзетимиба в пострегистрационном периоде. Поскольку эти нежелательные явления выявлены на

основании спонтанных сообщений, частота этих явлений неизвестна и не может быть рассчитана.

Описание отдельных нежелательных реакций

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных лекарственных реакций имеет тенденцию к дозозависимости.

Действие на почки: у пациентов, получавших лечение розувастатином, отмечали появление протеинурии, определявшейся экспресс-методом и преимущественно имевшей канальцевую природу. Изменение протеинурии с «-/следы» исходно до «++» и более отмечали <1% пациентов в какой-либо момент времени при приеме доз 10 и 20 мг и приблизительно у 3% пациентов при приеме дозы 40 мг. При приеме дозы 20 мг отмечали некоторое увеличение протеинурии степени «+» при фоновом уровне протеинурии «-/следы». В большинстве случаев протеинурия самостоятельно проходила или снижалась на фоне продолжения терапии. Анализ данных из клинических исследований и пострегистрационного применения препарата к настоящему времени не выявил причинной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших лечение розувастатином, отмечали появление гематурии. Данные клинических исследований показывают низкую частоту данного явления.

Действие на скелетную мускулатуру: у пациентов, получавших лечение всеми дозами розувастатина, особенно дозами >20 мг в сутки, отмечали действие на скелетную мускулатуру, например, миалгии, миопатию (в том числе миозит) и, в редких случаях, рабдомиолиз, с развитием острой почечной недостаточности или без таковой. У пациентов, принимавших розувастатин, также отмечали дозозависимое повышение активности КФК. Большинство этих случаев были небольшой тяжести: бессимптомными и преходящими. В случае повышения активности КФК (>5 ВГН) следует прервать лечение.

Действие на печень: как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин, отмечали дозозависимое повышение активности трансаминаз. Большинство этих случаев были небольшой тяжести: бессимптомными и преходящими.

При применении некоторых статинов отмечали следующие нежелательные явления:

- Нарушение половой функции
- В исключительных случаях – интерстициальные заболевания легких (особенно при длительной терапии).

Частота сообщений о рабдомиолизе, серьезных нарушениях со стороны печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) и почек при приеме 40 мг розувастатина в сутки.

Также сообщалось о гипергликемии и повышении концентрации гликозилированного гемоглобина.

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях монотерапии частота клинически значимого повышения активности трансаминаз сыворотки (АЛТ и/или АСТ ≥ 3 ВГН) была сходной в группах эзетимиба (0,5%) и плацебо (0,3%). В исследованиях комбинации препаратов частота повышения составила 1,3% у пациентов, принимавших эзетимиб + статины, и 0,4% у пациентов, принимавших только статины. Эти эпизоды

повышения обычно были бессимптомными, не были ассоциированы с холестазом, и значения активности трансаминаз возвращались к исходным после прекращения лечения или на фоне продолжающегося лечения (см. раздел «Особые указания»).

В клинических исследованиях повышение активности КФК >10 ВГН отмечалось у 4 из 1674 (0,2%) пациентов, принимавших только эзетимиб, у 1 из 786 (0,1%) пациентов, получавших плацебо, у 1 из 917 пациентов (0,1%), принимавших эзетимиб + статины, и у 4 из 929 пациентов (0,4%), принимавших только статины. По сравнению с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапия статином) прием эзетимиба не был ассоциирован с повышением частоты миопатии или рабдомиолиза.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Розулип Плюс у лиц младше 18 лет не установлены (см. раздел 5.1).

Розувастатин:

В 52-недельном клиническом исследовании розувастатина эпизоды повышения активности КФК >10 ВГН и симптомы со стороны мышечной ткани после физической нагрузки чаще отмечали у детей и подростков по сравнению с частотой у взрослых пациентов. В остальном профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был сходным с таковым у взрослых.

Эзетимиб:

Дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет

В исследовании с участием детей в возрасте 6-10 лет с наследственной гетерозиготной или не наследственной гиперхолестеринемией (n = 138) наблюдалось повышение активности АСТ и/или АЛТ ($\geq 3 \times$ ВГН) у 1,1% пациентов (1 пациент), получавших эзетимиб и у 0%, получавших плацебо. Не наблюдалось повышения активности КФК (≥ 10 ВГН) или случаев миопатии.

В отдельном исследовании с участием подростков (10–17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n = 248) эпизоды повышения АЛТ и/или АСТ (≥ 3 ВГН) отмечали у 3% пациентов (4 человека), принимавших эзетимиб и симвастатин, по сравнению с 2% (2 человека) в группе монотерапии симвастатином. Что касается повышения КФК ≥ 10 ВГН, эти значения составили, соответственно 2% (2 человека) и 0%. Случаев миопатии не отмечали.

Данные исследования не подходили для сравнения редких нежелательных лекарственных реакций.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.ru/>

<p><i>Республика Казахстан</i> Адрес: 010000, г. Нур-Султан, пр. Мәңгілік Ел, 20 РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан Тел.: 8 (7172) 78-98-28 Электронная почта: farm@dari.kz Сайт: http://www.ndda.kz/</p>
<p><i>Республика Беларусь</i> Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Тел.: +375-17-299-55-14 Факс: +375-17-299-53-58 Электронная почта: rcpl@rceth.by Сайт: http://www.rceth.by/</p>
<p><i>Республика Армения</i> Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/4 «Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ Тел.: (+374 10) 23 08 96 Факс: (+374 10) 232118, 232942 Электронная почта: vigilance@pharm.am Сайт: http://www.pharm.am/</p>

4.9 Передозировка

Симптомы

В литературе нет данных о передозировке розувастатина.

Специфическая терапия в случае передозировки розувастатина отсутствует.

В клинических исследованиях прием эзетимиба в дозе 50 мг/сут 15 здоровыми участниками в течение до 14 дней или в дозе 40 мг/сут 18 пациентами с первичной гиперхолестеринемией в течение до 56 дней обычно переносился хорошо. У животных не отмечали токсичности после однократного перорального приема эзетимиба (5000 мг/кг у крыс и мышей и 3000 мг/кг у собак).

Сообщалось о нескольких случаях передозировки эзетимиба: они обычно не были ассоциированы с развитием неблагоприятных явлений. Сообщенные неблагоприятные явления не были серьезными.

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Следует мониторировать функцию печени и активность КФК. Польза гемодиализа маловероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор+холестерина абсорбции ингибитор)

Код АТХ: С10ВА06

Механизм действия

Розувастатин

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественник холестерина (ХС). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез ХС и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Эзетимиб

Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических средств, которые селективно ингибируют абсорбцию ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике.

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин

Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС липопротеинов невысокой плотности (ХС-неЛПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. таблицы 2 и 3), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала лечения. За 2 недели терапии эффективность достигает уровня, который составляет 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением).

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип III и IV по классификации Фредриксона) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением).

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по классификации Фредриксона (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 3).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. также раздел 4.4).

Эзетимиб

Эзетимиб эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, что приводит к снижению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

Статины снижают синтез ХС в печени. При одновременном применении препараты этих двух групп обеспечивают дополнительное снижение концентрации ХС.

Эзетимиб, применяемый одновременно со статинами, снижает концентрацию общего ХС, ХС-ЛПНП, Apo B, ХС-неЛПВП и ТГ, а также повышает концентрацию ХС-ЛПВП в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или статин, применяемыми в монотерапии. Одновременное применение эзетимиба с

фенофибратом снижает концентрации общего ХС, ХС-ЛПНП, Апо В, ТГ и ХС-неЛПВП (рассчитывается как разность между концентрациями общего ХС и ХС-ЛПВП), а также повышает концентрацию ХС-ЛПВП в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или статины, применяемые в монотерапии.

Одновременное применение эзетимиба с фенофибратом снижает концентрации общего ХС, ХС-ЛПНП, Апо В, ТГ и ХС-неЛПВП, а также повышает концентрацию ХС-ЛПВП в плазме крови у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией.

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации общего ХС, ХС-ЛПНП и Апо В (главного белкового компонента ЛПНП) способствуют развитию атеросклероза. Кроме того, сниженная концентрация ХС-ЛПВП ассоциируется с развитием атеросклероза. Результаты эпидемиологических исследований показали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность находятся в прямой зависимости от концентраций общего ХС и ХС-ЛПНП и в обратной зависимости от концентрации ХС-ЛПВП. Как и ЛПНП, липопротеины, богатые ХС и ТГ, включая ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты, также могут способствовать развитию атеросклероза.

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания ХС была проведена серия доклинических исследований.

Эзетимиб ингибировал всасывание [^{14}C]-ХС и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D.

Совместное применение розувастатина и эзетимиба

Добавление эзетимиба к стабильной дозе розувастатина 5 мг или 10 мг приводило к более выраженному понижению концентрации ХС-ЛПНП, по сравнению с удвоением дозы розувастатина до 10 мг или до 20 мг. Эзетимиб + розувастатин 5 мг понижали концентрацию ХС-ЛПНП в большей мере, чем розувастатин 10 мг.

Изучалась эффективность и безопасность применения розувастатина 40 мг в монотерапии и при комбинации с эзетимибом 10 мг у пациентов с высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС). Значительно больше пациентов, получавших комбинацию розувастатин+эзетимиб, по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг, достигли целевого уровня концентрации ХС-ЛПНП. Розувастатин 40 мг эффективно улучшал атерогенный липидный профиль в этой группе пациентов высокого риска.

Дети

Европейское агентство лекарственных средств выдало разрешение не представлять результаты клинических исследований комбинации розувастатин + эзетимиб по всем возрастным подгруппам детей и подростков в лечении повышенной концентрации ХС (см. раздел 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Розувастатин

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови (C_{\max}) достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Эзетимиб

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкоронид (эзетимиб-глюкуронид). C_{\max} 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. Эзетимиб можно применять независимо от времени приема пищи.

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением площади под кривой «концентрация-время» (AUC) розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1).

Распределение

Розувастатин

Объем распределения (V_d) розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Эзетимиб

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

Биотрансформация

Розувастатин

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП.

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное - его метаболитами.

Эзетимиб

Метаболизм 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 ($T_{1/2}$) для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа.

Элиминация

Розувастатин

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный $T_{1/2}$ составляет примерно 19 часов. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик ХС, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Эзетимиб

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченого ^{14}C , 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.

Линейность (нелинейность)

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст и пол

Препарат Розулип Плюс противопоказан детям и подросткам до 18 лет.

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Фармакокинетические показатели эзетимиба были одинаковы у детей старше 6 лет и взрослых. Фармакокинетические данные для детей младше 6 лет отсутствуют.

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у молодых (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС-ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых и более молодых пациентов, получавших эзетимиб. Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется.

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (менее 20%), чем у мужчин. Степень снижения концентрации ХС-ЛПНП и профиль безопасности одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб. Поэтому для пациентов мужского или женского пола подбор дозы препарата не требуется.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{\max} розувастатина у пациентов азиатской национальности (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{\max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметила существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (n=8; КК не более 30 мл/мин/1,73 м²), значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами и (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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности (с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличение T_{1/2} розувастатина. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение T_{1/2}, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение 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 (7–9 баллов 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 коррекции 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 (см. раздел 4.4).

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Розулип Плюс, 5мг+10мг, капсулы

Капсулы 5мг+10мг

Твердая желатиновая капсула (CONI-SNAP 0)
краситель железа оксид желтый (E172),
титана диоксид (E171),
желатин

Таблетка, содержащая розувастатин
целлюлоза кремниевая микрокристаллическая,
кремния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат

Таблетка, содержащая эзетимиб
повидон К-25,
натрия кроскармеллоза,
целлюлоза микрокристаллическая,
маннитол,
натрия лаурилсульфат,
гипролоза,
магния стеарат.

Розулип Плюс, 10мг+10мг, капсулы

Капсулы 10мг+10мг

Твердая желатиновая капсула (CONI-SNAP 0)
краситель железа оксид красный (E172),
краситель железа оксид желтый (E172),
титана диоксид (E171),
желатин.

Таблетка, содержащая розувастатин
целлюлоза кремниевая микрокристаллическая,
кремния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат

Таблетка, содержащая эзетимиб
повидон К-25,
натрия кроскармеллоза,
целлюлоза микрокристаллическая,
маннитол,
натрия лаурилсульфат,
гипролоза,
магния стеарат.

Розулип Плюс, 20 мг +10 мг, капсулы

Капсулы 20мг+10мг

Твердая желатиновая капсула (CONI-SNAP 0)
краситель железа оксид красный (E172),
краситель железа оксид желтый (E172),
титана диоксид (E171),
желатин.

Таблетка, содержащая розувастатин
целлюлоза кремниевая микрокристаллическая,
кремния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат

Таблетка, содержащая эзетимиб
повидон К-25,

натрия кроскармеллоза,
целлюлоза микрокристаллическая,
маннитол,
натрия лаурилсульфат,
гипролоза,
магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере из комбинированной пленки «cold» (ОПА/ал.фольга/ПВХ)/ал.фольга.

3, 6 или 9 блистеров в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38,

Телефон: (36-1) 803-5555,

Факс: (36-1) 803-5529

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8,

Телефон: (495) 363-39-66

Факс: +7(495) 789-66-31

Адрес электронной почты: moscow@egis.ru

В Республике Казахстан:

Представительство в РК ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33

Факс: + 7 (727) 247 61 41

Электронная почта: egis@egis.kz

В Республике Беларусь:

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51(52)

Факс: (017) 227-35-53

Электронная почта: info@egis.by

В Республике Армения:

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0025, г. Ереван, ул. Чаренца, дом 1

Телефон: +374-10-574509, +374-10-574686

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Розулип Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.