

НД РБ

9303 - 2024



1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розулип Плюс, 5 мг/10 мг, капсулы.

Международное непатентованное название (МНН): розувастатин/эзетимиб (rosuvastatin/ezetimibe).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Розулип Плюс, 5 мг/10 мг, капсулы.

Одна капсула содержит 5 мг розувастатина (в форме 5,34 мг розувастатина цинка) и 10 мг эзетимиба.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Розулип Плюс, 5 мг/10 мг, капсулы: твердые желатиновые капсулы без маркировки, самозакрывающиеся, с основанием белого цвета и крышкой желтого цвета. Каждая капсула содержит две таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Первичная гиперхолестеринемия

Препарат Розулип Плюс показан (в дополнение к диете) для лечения первичной гиперхолестеринемии у взрослых в качестве заместительной терапии пациентам с достаточным контролем заболевания при совместном приеме обоих отдельных веществ в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации.

Профилактика сердечно-сосудистых событий

Препарат Розулип Плюс показан для снижения риска сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе в качестве заместительной терапии пациентам с достаточным контролем заболевания при совместном приеме обоих отдельных веществ в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат показан в качестве заместительной терапии взрослым пациентам с достаточным контролем заболевания при совместном приеме обоих отдельных веществ в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации. Пациент должен получать соответствующую гиполипидемическую диету и должен продолжать соблюдение этой диеты во время лечения препаратом Розулип Плюс.

Комбинированное лечение следует начинать только после определения требуемой дозы обоих компонентов препарата, после чего лечение можно переключить на комбинированный препарат, содержащий необходимые дозы монокомпонентов.

Рекомендованная суточная доза составляет одну капсулу, принимаемую независимо от приема пищи.

Препарат Розулип Плюс не подходит в качестве гиполипидемической терапии первой линии.

Капсулы Розулип Плюс 5 мг/10 мг не подходят для лечения пациентов, которым требуется доза розувастатина равная 40 мг.

Совместное применение с секвестрантами желчных кислот

Розулип Плюс следует принимать за ≥ 2 ч до или через ≥ 4 ч после приема секвестранта желчных кислот.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность Розулип Плюс у лиц младше 18 лет на данный момент не установлены. Данные, имеющиеся в настоящее время, описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по дозировке.

Лица пожилого возраста

Пациентам старше 70 лет рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг (см. раздел 4.4). Данная комбинация препаратов не подходит в качестве терапии первой линии. Комбинированную терапию следует начинать только после подбора подходящих доз обоих компонентов, после чего лечение можно переключить на комбинированный препарат, содержащий необходимые дозы монокомпонентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

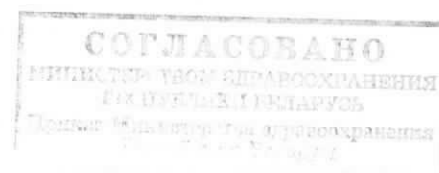
Пациентам с умеренным нарушением почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин) рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг. Фиксированная комбинация доз не подходит в качестве терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать только после подбора подходящей дозы обоих компонентов. Применение любых доз розувастатина у пациентов с тяжелым нарушением почечной функции противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с небольшим нарушением функции печени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Розулип Плюс не рекомендуется пациентам с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелым нарушением функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.4 и 5.2.). Препарат Розулип Плюс противопоказан пациентам с острыми заболеваниями печени (см. раздел 4.3).

Этническая принадлежность пациентов

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 подходящей дозы обоих монокомпонентов.

Генетический полиморфизм

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

Применение у пациентов с факторами предрасположенности к миопатии

Рекомендуемая начальная доза розувастатина у пациентов с предрасполагающими факторами к развитию миопатии составляет 5 мг (см. раздел 4.4). Фиксированная комбинация доз не подходит в качестве терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать или изменять дозу только после подбора подходящих доз розувастатина или обоих компонентов.

Совместное применение с другими препаратами

Розувастатин является субстратом различных белков-транспортеров (например, OATP1B1 и BCRP). При одновременном приеме препарата Розулип Плюс и некоторых лекарственных препаратов (например, циклоспорина и некоторых ингибиторов протеаз, в том числе комбинаций ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром; см. разделы 4.4 и 4.5), которые могут повышать концентрации розувастатина в плазме в результате взаимодействия с этими белками-транспортерами, происходит повышение риска миопатии, в том числе рабдомиолиза. Когда это возможно, следует рассмотреть возможность альтернативной терапии и, если требуется, временной отмены препарата Розулип Плюс. Если невозможно избежать одновременного приема этих лекарственных средств и препарата Розулип Плюс, следует тщательно оценить пользу и риск такой комбинированной терапии и то, необходима ли коррекция дозы розувастатина (см. раздел 4.5).

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Розулип Плюс следует принимать 1 раз в день в одно и то же время дня, независимо от приема пищи.

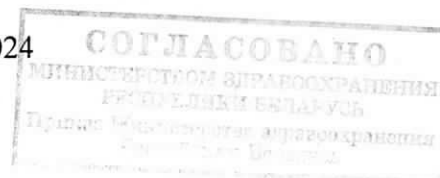
Капсулу следует проглатывать целиком и запивать водой.

4.3 Противопоказания

Розулип Плюс противопоказан:

- пациентам с гиперчувствительностью к действующим веществам (розувастатин, эзетимиб) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пациентам с заболеваниями печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение сывороточной активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН));
- во время беременности и периода грудного вскармливания;
- женщинам репродуктивного возраста, не использующим эффективных методов контрацепции.
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);

Rosuvastatin ezetimib 5mg-10mg BY 202304_Referral_2024



- пациентам с миопатией;
- пациентам, одновременно принимающим софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир;
- пациентам, одновременно принимающим циклоспорин.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Тяжелые реакции со стороны кожи

При применении розувастатина сообщалось о развитии тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона (СДС) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут угрожать жизни или иметь смертельный исход. При назначении препарата пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах тяжелых реакций со стороны кожи и тщательно контролировать их состояние. При появлении признаков и симптомов, на основании которых можно предположить развитие таких тяжелых реакций, препарат Розулип Плюс следует немедленно отменить и начать альтернативное лечение.

Если у пациента развились тяжелые реакции со стороны кожи типа СДС или DRESS на фоне лечения препаратом Розулип Плюс, то повторное назначение препарата Розулип Плюс у таких пациентов впоследствии не допустимо.

Действие на скелетную мускулатуру

У пациентов, получавших лечение всеми дозами розувастатина и особенно при приеме доз >20 мг отмечали действие препарата на скелетную мускулатуру: например, развитие миалгии, миопатии и (редко) рабдомиолиза. 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 повышенного уровня креатинфосфокиназы), 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).

Сообщалось о нескольких случаях дебюта миастении гравис или глазной миастении, спровоцированными применением статинов или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении (см. раздел 4.8). В случае ухудшения симптомов применение препарата Розулип Плюс следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива симптомов миастении при повторном применении того же или другого статина.

Определение активности креатинфосфокиназы

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



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

Перед началом лечения

Препарат Розулип Плюс, как и другие 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 старше 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 уровней КФК (>5 ВГН).

Во время лечения

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

Имеются очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии во время или после лечения статинами, в том числе розувастатином. Клинически это заболевание характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением креатинфосфокиназы в сыворотке, сохраняющимся 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. Комбинация препарата Розулип Плюс и гемфиброзила поэтому не рекомендуется. Выгоды дальнейшего снижения уровней липидов при комбинированном приеме препарата Розулип Плюс и фибратов или ниацина следует

тщательно сопоставлять с возможными рисками при применении такой комбинации лекарственных средств.

Препарат 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).

Фузидовая кислота

Препарат 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 статины на протяжении всего периода лечения. У пациентов, совместно получавших статины 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 статинами.

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.

Действие на печень

В контролируемых исследованиях с совместным приемом эзетимиба и статина отмечали последовательное повышение трансаминаз (≥ 3 верхних границ нормы [ВГН]).

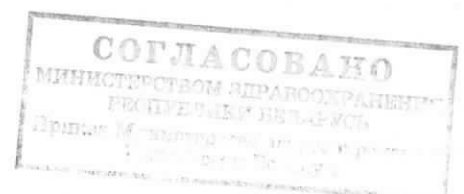
Рекомендуется определять функцию печени до начала лечения и через 3 месяца после начала терапии розувастатином. Розувастатин следует отменить или снизить его дозу, если уровень трансаминаз сыворотки будет в 3 раза выше верхней границы нормы.

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 показано, что протеинурия сигнализирует о развитии острого или прогрессирующего заболевания почек (см. раздел 4.8).



Этническая принадлежность пациентов

Исследования фармакокинетики розувастатина показали повышенное воздействие лекарственного средства на 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 препарата Розулип Плюс у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеаз, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме в начале приема и при титрации дозы розувастатина. Совместное применение препарата с некоторыми ингибиторами протеаз рекомендуется только с коррекцией дозы препарата Розулип Плюс (см. разделы 4.2 и 4.5).

Интерстициальные заболевания легких

В исключительных случаях при приеме некоторых статинов, особенно при длительной терапии, сообщалось о развитии интерстициальных заболеваний легких (см. раздел 4.8). К симптомам таких заболеваний относятся одышка, 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 уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов, с высоким риском развития сахарного диабета (СД), 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 (уровень глюкозы натощак равен 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышение триглицеридов, артериальная гипертензия) следует проводить клинический и биохимический мониторинг СД 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 уровнем глюкозы натощак, равным 5,6-6,9 ммоль/л).

Фибраты

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

Антикоагулянты

Если препарат 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.

Дети и подростки

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

Заболевания печени и употребление алкоголя

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

Препарат Розулип Плюс содержит натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой капсуле, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина значения AUC розувастатина были, в среднем, в 7 раз выше по сравнению со значениями у здоровых добровольцев (см. раздел 4.3). Такая комбинация не влияет на концентрации циклоспорина в плазме.

Совместное применение препарата Розулип Плюс капсулы и циклоспорина противопоказано (см. раздел 4.3).

В исследовании, проводившемся у восьми пациентов, перенесших трансплантацию почки, с клиренсом креатинина >50 мл/мин при приеме постоянной дозы циклоспорина, однократный прием 10 мг эзетимиба приводил к повышению среднего значения AUC эзетимиба в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с AUC 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 общего 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 7 приводил к повышению AUC 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 протеаз

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеаз может приводить к значительному повышению системного воздействия розувастатина (см. раздел 4.5, Таблица). 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 AUC 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 (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица). Данная комбинация доз не подходит в качестве терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать только после подбора подходящей дозировки 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 (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Совместный прием розувастатина и гемфиброзила приводил к 2-кратному повышению $C_{\max}$ и AUC розувастатина (см. раздел 4.4). На основании данных, полученных в специфических исследованиях взаимодействия, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, хотя возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы ниацина (никотиновой кислоты, 1 г/сутки и выше) повышают риск развития миопатии при применении совместно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Это, вероятно, связано с тем, что данные лекарственные средства могут вызывать миопатию и при монотерапии. Таким пациентам в качестве стартовой терапии следует назначать розувастатин в дозе 5 мг.

У пациентов, принимающих эзетимиб и фенофибрат, существует риск развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря (см. разделы 4.4 и 4.8). Если у пациента, принимающего эзетимиб и фенофибрат, подозревается развитие холестаза, показано обследование желчного пузыря, а также прекращение данной терапии (см. раздел 4.8). 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 (см. раздел 5.3). Нельзя исключить, что терапевтическое применение эзетимиба ассоциировано с риском развития желчнокаменной болезни.

Фузидовая кислота

Не проводилось исследований взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты. 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 (также см. раздел 4.4).

Прочие взаимодействия

Антациды

Одновременный прием розувастатина и суспензии антацидов, содержащей гидроксиды магния и алюминия, приводил к снижению концентраций розувастатина в плазме приблизительно на 50 %. Данный эффект уменьшался при приеме антацида через 2 ч после приема розувастатина. Клиническую значимость этого взаимодействия не исследовали.

Одновременный прием антацида снижал скорость всасывания эзетимиба, но не влиял на биодоступность эзетимиба. Это снижение скорости всасывания не считают клинически значимым.

Эритромицин

Совместный прием розувастатина и эритромицина приводил к снижению AUC_{0-t} розувастатина на 20 %, а C_{max} розувастатина – на 30 %. Данное взаимодействие может объясняться тем, что эритромицин стимулирует моторику кишечника.

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является плохим субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается развития лекарственных взаимодействий в результате метаболизма, опосредованного цитохромом P450. Не отмечали клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитор 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.

Тикагрелор

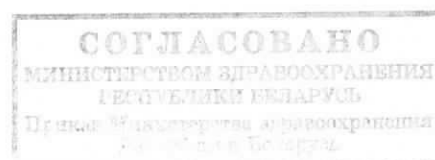
Тикагрелор может повлиять на выведение розувастатина почками, повышая риск накопления розувастатина. Несмотря на то, что механизм этого эффекта неизвестен, в некоторых случаях совместное применение тикагрелора и розувастатина вызывало ухудшение функции почек, повышение активности КФК и рабдомиолиз.

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

Rosuvastatin ezetimib 5mg-10mg BY 202304_Referral_2024



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

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при совместном применении эзетимиба с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином или розувастатином не отмечалось.

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, глипизиды, толбутамида или мидазолама. Циметидин при приеме совместно с эзетимибом не влиял на биодоступность последнего.

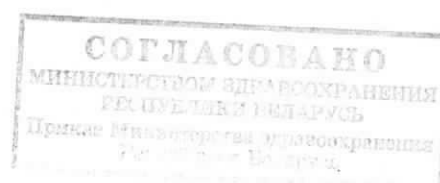
Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина (см. таблицу ниже):

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. Максимальную суточную дозу следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемое системное воздействие розувастатина не превысило таковое при приеме розувастатина в дозе 40 мг/сут – без взаимодействующих лекарственных препаратов, в дозе 20 мг/сут – при приеме розувастатина совместно с гемфиброзилом (повышение в 1,9 раза) и в дозе 10 мг/сут – при приеме совместно с комбинацией атазанавира и ритонавира (повышение в 3,1 раза).

Если было установлено, что лекарственный препарат повышает значение AUC менее, чем в 2 раза, то нет необходимости в понижении начальной дозы, однако, следует соблюдать осторожность при повышении дозы розувастатина более 20 мг.

Таблица 1. Влияние одновременного приема других лекарственных средств на общее воздействие розувастатина (AUC; по убыванию степени взаимодействия), из опубликованных клинических исследований

Повышение AUC розувастатина в 2 или более раза		
Режим дозирования лекарственного средства, с которым взаимодействует розувастатин	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) один раз в день, 15 дней	10 мг 1 раз в день	7,4-кратное ↑
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза/сут, 6 мес	10 мг 1 раз/сут, 10 сут	7,1 раза ↑
Даролутамид 600 мг 2 раза/сут, 5 дней	5 мг, однократно	5,2 раза ↑
Регорафениб 160 мг 1 раз/сут, 14 дней	5 мг, однократно	3,8 раза ↑
Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 сут	10 мг, однократно	3,1 раза ↑
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	2,7 раза ↑
Омбитасвир 25 мг /паритапревир 150 мг /ритонавир 100 мг 1 раз в сутки /дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг, однократно	2,6 раза ↑
Гразопревир 200 мг /элбасвир 50 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	2,3 раза ↑
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз/сут, 7 сут	2,2 раза ↑
Лопинавир 400 мг + ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 17 сут	20 мг 1 раз/сут, 7 сут	2,1 раза ↑
Клопидогрел 300 мг однократно и 75 мг через 24 ч	20 мг, однократно	2 раза ↑
Повышение AUC розувастатина менее, чем в 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 ↑**
Понижение AUC розувастатина		
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 процентное различие относительно приема одного только розувастатина.

↑ – повышение, ↓ – снижение

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

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

Совместное применение розувастатина со следующими препаратами не вызвало клинически значимого изменения AUC розувастатина:

Алеглитазар 0,3 мг 7 дней; Фенофибрат 67 мг три раза в день, 7 дней; Флуконазол 200 мг один раз в день, 11 дней; Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в день, 8 дней; Кетоконазол 200 мг два раза в день, 7 дней; Рифампин 450 мг один раз в день, 7 дней; Силимарин (экстракт *Silbum marianum*) 140 мг три раза в день, 5 дней.

Комбинированный препарат не подходит для терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать или, если это необходимо, изменять дозу можно только после определения требуемой дозировки обоих компонентов препарата, после чего лечение можно переключить на комбинированный препарат, содержащий необходимые дозы монокомпонентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Препарат Розулип Плюс противопоказан во время беременности и грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать соответствующие меры контрацепции.

Беременность

Розувастатин:

Поскольку холестерин и прочие продукты биосинтеза холестерина критически важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы перевешивает преимущества приема препарата во время беременности. Исследования на животных дают ограниченные свидетельства о наличии репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Если пациентка беременеет во время применения препарата Розулип Плюс, лечение следует немедленно прекратить.

Эзетимиб:

Клинические данные о применении эзетимиба во время беременности отсутствуют. Исследования на животных с применением эзетимиба в качестве монотерапии не показали прямых или косвенных неблагоприятных эффектов эзетимиба на беременность, развитие эмбрионов и плодов, на роды или на постнатальное развитие (см. раздел 5.3).

Кормление грудью

Розувастатин:

Розувастатин выводится с молоком у крыс. Данные об экскреции розувастатина с женским молоком отсутствуют (см. раздел 4.3).

Эзетимиб:

Исследования на крысах показали, что эзетимиб выводится с молоком. Экскретируется ли эзетимиб с женским молоком, неизвестно.

Фертильность

Отсутствуют данные клинических исследований о влиянии эзетимиба на репродуктивную функцию у человека. Эзетимиб не влияет на репродуктивную функцию у самцов и самок крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Розулип Плюс не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Исследований влияния розувастатина и/или эзетимиба на данную способность не проводили. Однако во время вождения транспортных средств или при управлении механизмами следует учитывать риск головокружения, которое может развиваться во время лечения.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, отмечаемые при приеме розувастатина, обычно являются преходящими и имеют небольшую тяжесть. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены розувастатина из-за нежелательных явлений составила менее 4 %.

В клинических исследованиях длительностью до 112 недель 2 396 пациентов принимали эзетимиб 10 мг/сут в качестве монотерапии, 11 308 – в комбинации со статином и 185 – в комбинации с фенофибратом. Нежелательные реакции обычно были преходящими и небольшой тяжести. Общая частота нежелательных реакций была сходной в группах эзетимиба и плацебо. Также и частота отмены приема из-за нежелательных реакций была сопоставимой в группах эзетимиба и плацебо.

Согласно имеющимся данным, 1200 пациентов принимали комбинацию розувастатина и эзетимиба в клинических исследованиях. Согласно опубликованным данным, к нежелательным реакциям, связанным с применением данной комбинации препаратов у пациентов с гиперхолестеринемией, относятся повышение трансаминаз печени, желудочно-кишечные нарушения и боль в мышцах. Эти явления являются известными нежелательными реакциями данных активных веществ. Однако нельзя исключить и фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 5.2).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций представлена по следующим системно-органным классам: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс, MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
---------------------------------	-------	---------	-------	-------------	--------------------

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			тромбоцитопения ²		тромбоцитопения ³
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) ³
Эндокринные нарушения	сахарный диабет ^{1,2}				
Нарушения метаболизма и питания		снижение аппетита ³			
Психические нарушения					депрессия ^{2,3}
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль ^{2,3} головокружение ²	парестезия ³		полинейропатия ² потеря памяти ²	периферическая нейропатия ² нарушения сна (в том числе бессонница и ночные кошмары) ² головокружение ³ парестезия ³ миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения					глазная миастения
Нарушения со стороны сосудов		приливы ³ артериальная гипертензия ³			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		кашель			кашель ² одышка ^{2,3}
Желудочно-кишечные нарушения	запор ² тошнота ² боль в животе ^{2,3} диарея ³ метеоризм ³	диспепсия ³ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ³ тошнота ³	панкреатит ²		диарея ² панкреатит ³ запор ³

		сухость во рту ³ гастрит ³			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			повышение печеночных трансаминаз ²	желтуха ² гепатит ²	гепатит ³ холелитиаз ³ холецистит ³
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		кожный зуд ^{2,3} кожная сыпь ^{2,3} крапивница ^{2,3}			синдром Стивенса-Джонсона ² реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) ² многоформная эритема ³
Нарушения со стороны мышечной скелетной и соединительной ткани	миалгия ^{2,3}	артралгия ³ мышечные спазмы ³ боль в шее ³ боль в спине ³ мышечная слабость ³ боль в конечностях ³	миопатия и миозит ² рабдомиолиз ² волчаночно-подобный синдром ² разрыв мышц ²	артралгия ²	иммуно-опосредованная некротизирующая миопатия ² поражения сухожилий, иногда с их разрывом ² артралгия ³ миопатия и рабдомиолиз ³ (см. раздел 4.4)
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 ³ периферические отеки ³			отек ²
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности АЛТ и/или АСТ ³	повышение активности КФК крови ³ повышение активности γ-			

		глутамил- трансферазы ³ отклонения биохимических показателей функции печени ³			
--	--	--	--	--	--

¹ При приеме розувастатина частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

² Профиль неблагоприятных реакций розувастатина, основанный на данных из клинических исследований и широкого пострегистрационного применения.

³ Нежелательные реакции, наблюдавшиеся по ходу клинических исследований эзетимиба (в качестве монотерапии или при совместном применении со статином) или при применении эзетимиба в пострегистрационном периоде в качестве монотерапии или совместно со статином.

Нежелательные реакции наблюдались у пациентов, принимавших эзетимиб (n=2 396), и с большей частотой, чем при приеме плацебо (n=1 159).

Нежелательные реакции наблюдались у пациентов, принимавших эзетимиб и статин (n=11 308), частота их возникновения была выше, чем при приеме одного только статина (n=9 361).

Пострегистрационный период: дополнительные неблагоприятные реакции, отмеченные при применении эзетимиба в качестве монотерапии или в комбинации со статином.

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 «-/слезы» исходно до «++» и более отмечали <1 % пациентов в какой-либо момент времени при приеме доз 10 мг 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 «-/слезы». 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, 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 КФК. Большинство этих случаев были небольшой тяжести: бессимптомными и преходящими. В случае повышения КФК (>5 ВГН) следует прервать лечение (см. раздел 4.4).

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

При применении некоторых статинов отмечали следующие неблагоприятные явления:

- нарушение половой функции;
- в исключительных случаях – интерстициальные заболевания легких (особенно при длительной терапии, см. раздел 4.4)

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

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 + статин, и 0,4 % у пациентов, принимавших только статин. Эти эпизоды повышения обычно были бессимптомными, не были ассоциированы с холестазом, и значения трансаминаз возвращались к исходному уровню после прекращения лечения или на фоне продолжающегося лечения (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях повышение активности КФК >10 ВГН отмечалось у 4 из 1 674 (0,2 %) пациентов, принимавших только эзетимиб, у 1 из 786 (0,1 %) пациентов, принимавших плацебо, у 1 из 917 пациентов (0,1 %), принимавших эзетимиб + статин, и у 4 из 929 пациентов (0,4 %), принимавших только статин. По сравнению с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапия статином) прием эзетимиба не был ассоциирован с повышением частоты миопатии или рабдомиолиза (см. раздел 4.4).

Дети

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 креатинфосфокиназы >10 ВГН и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной активности 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.

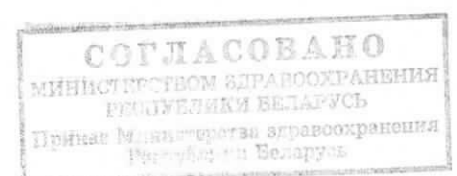
Эзетимиб

Дети и подростки в возрасте от 6 до 18 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 (≥ 3 ВГН) у 1,1 % пациентов (1 пациент), получавших эзетимиб и у 0 %, получавших плацебо. Активность креатинфосфокиназы (КФК) (≥ 10 ВГН) не повышалась. Случаев миопатии не отмечали.

В отдельном исследовании с участием подростков (10-18 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=248) эпизоды повышения активности АЛТ и/или АСТ (≥ 3 ВГН) отмечали у 3 % пациентов (4 человека), принимавших эзетимиб и симвастатин по

Rosuvastatin ezetimib 5mg-10mg BY 202304_Referral_2024



сравнению с 2 % (2 человека) в группе монотерапии симвастатином. Что касается повышения активности 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 возможных 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.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

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 внутрь 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 нежелательных реакций. Сообщенные нежелательные реакции не были серьезными.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

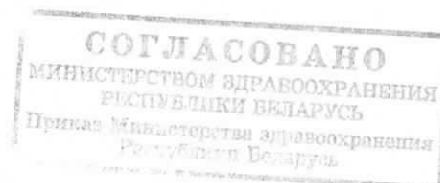
5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты, модифицирующие уровень липидов; препараты, модифицирующие уровень липидов, в комбинации с другими препаратами; комбинации различных препаратов, модифицирующие уровень липидов.

Код АТХ: C10BA06.

Розувастатин

Rosuvastatin ezetimib 5mg-10mg BY 202304_Referral_2024



Механизм действия

Розувастатин — это избирательный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина по снижению уровней холестерина является печень.

Розувастатин повышает число рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, что способствует захвату и катаболизму ЛПНП, а также подавляет синтез ЛПОНП в печени, тем самым снижая общее число ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамический эффект

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень холестерина ЛПВП. Он также снижает АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает АпоА-I (см. Таблицу 1). Розувастатин также снижает отношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-не-ЛПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Зависимость «доза-ответ» у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb)
(скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня, %)

Доза	N	ХС- ЛПНП	Общий ХС	ХС- ЛПВП	ТГ	ХС-не- ЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения, и 90% максимального ответа достигается после 2 недель терапии. Максимальный ответ обычно достигается после 4 недель лечения и сохраняется в дальнейшем.

ЭзетимибМеханизм действия

Эзетимиб — это представитель нового класса гиполипидемических соединений, избирательно подавляющий всасывание холестерина и родственных ему растительных стеролов в кишечнике. Эзетимиб активен при приеме внутрь, и его механизм действия отличается от такового у других классов соединений, снижающих уровни холестерина (например, статины, секвестранты желчных кислот [смола], производные фиброевой кислоты и растительные станола). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортер стеролов, белок, сходный с белком Наймана-Пика типа C1 (NPC1L1 – Niemann-Pick C1-Like 1), ответственный за захват холестерина и фитостеролов в кишечнике.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке эпителия тонкой кишки и подавляет там всасывание холестерина, что снижает поступление холестерина из кишечника в печень. В то же время статины уменьшают синтез холестерина в печени: в совокупности эти разные механизмы действия дополняют друг друга в снижении уровней холестерина. В 2-недельном клиническом исследовании, проводившемся у 18 пациентов с

гиперхолестеринемией, эзетимиб уменьшал всасывание холестерина в кишечнике на 54 % по сравнению с плацебо.

Фармакодинамический эффект

Был проведен ряд доклинических исследований по определению избирательности действия эзетимиба на подавление всасывания холестерина. Эзетимиб подавлял всасывание [^{14}C]-холестерина и не оказывал влияния на всасывание триглицеридов, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола и жирорастворимых витаминов А и D.

Эпидемиологические исследования позволили установить, что сердечно-сосудистые заболеваемость и смертность прямо коррелируют с уровнями общего ХС и ХС-ЛПВП и обратно коррелируют с уровнем ХС-ЛПВП. Благоприятное влияние эзетимиба на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пока не установлено.

Совместное применение розувастатина и эзетимиба

Клиническая эффективность

В 6-недельном рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании в параллельных группах оценивали безопасность и эффективность эзетимиба (10 мг), добавленного к терапии постоянной дозой розувастатина, в сравнении с повышением дозы розувастатина (с 10 мг до 20 мг или с 5 мг до 10 мг) (n=440). Объединенные данные показывают, что добавление эзетимиба к терапии 5 мг или 10 мг розувастатина снижало уровень холестерина ЛПНП на 21 %. В противоположность этому, повышение дозы розувастатина с 10 мг до 20 мг приводило к снижению холестерина ЛПНП на 5,7 % (различие между группами равно 15,2 %, $p < 0,001$). При индивидуальном анализе было показано, что эзетимиб + розувастатин 5 мг более значительно снижали уровень холестерина ЛПНП по сравнению с приемом 10 мг розувастатина (различие на 12,3 %, $p < 0,001$), а эзетимиб + розувастатин 10 мг более значительно снижали уровень холестерина ЛПНП по сравнению с приемом 20 мг розувастатина (различие на 17,5 %, $p < 0,001$).

6-недельное рандомизированное исследование было спланировано для оценки эффективности и безопасности 40 мг розувастатина (в качестве монотерапии или в комбинации с 10 мг эзетимиба) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском при ишемической болезни сердца (n=469). Достижение целевых уровней холестерина ЛПНП, установленных АТР III (Adult Treatment Panel – 3-и рекомендации экспертной группы по лечению гиперхолестеринемии у взрослых) (< 100 мг/дл), было достоверно более частым у пациентов, принимавших розувастатин и эзетимиб, по сравнению с приемом одного только розувастатина (соответственно, 94,0 % и 79,1 %, $p < 0,001$). Розувастатин в дозе 40 мг эффективно улучшал профиль липидов в данной популяции пациентов высокого риска.

В открытом рандомизированном 12-недельном исследовании оценивали уровень снижения ЛПНП в каждой из групп лечения (розувастатин 10 мг + эзетимиб 10 мг, розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг, симвастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг, симвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг). Снижение холестерина относительно исходного уровня составило 59,7 % при применении комбинации с низкой дозой розувастатина, что немного выше, чем при применении комбинации с низкой дозой симвастатина: 55,2 % ($p < 0,05$). Применение комбинации с высокой дозой розувастатина снижало уровень холестерина на 63,5 %: в сравнении со снижением на 57,4 % при применении комбинации с высокой дозой симвастатина ($p < 0,001$).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило обязательство представлять результаты исследования препарата Розулип Плюс для лечения гиперхолестеринемии во всех подгруппах пациентов детского возраста (информацию о применении препарата у детей см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства***Комбинированная терапия розувастатином и эзетимибом***

Совместное применение 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба приводило к повышению AUC розувастатина в 1,2 раза (у пациентов с гиперхолестеринемией). Нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом в отношении неблагоприятных эффектов.

РозувастатинАбсорбция

Максимальная концентрация розувастатина в плазме достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет $\approx 20\%$.

Распределение

Розувастатин интенсивно захватывается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и удаления ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет ≈ 134 л. Около 90 % розувастатина связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином.

Биотрансформация

Розувастатин подвергается метаболизму в ограниченной степени ($\approx 10\%$). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека показывают, что розувастатин является плохим субстратом для метаболизма, опосредованного цитохромом P450. CYP2C9 является основным изоферментом, с меньшей ролью 2C19, 3A4 и 2D6. Основными выявленными метаболитами являются N-десметил-розувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилловый метаболит приблизительно на 50 % менее активен, чем розувастатин, а лактоновую форму считают клинически неактивной. Розувастатин составляет свыше 90 % общей активности ГМГ-КоА-редуктазы в кровотоке.

Элиминация

Около 90 % дозы розувастатина выводится с калом в неизмененном виде (как всосавшееся, так и невсосавшееся активное вещество), а остаток выводится с мочой.

Около 5 % розувастатина выводится в неизмененном виде с мочой. Время полувыведения из плазмы составляет ≈ 19 часов. Время полувыведения не увеличивается с повышением дозы. Среднее геометрическое значение клиренса в плазме составляет ≈ 50 л/ч (коэффициент вариации: 21,7 %).

В захвате розувастатина печенью (как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) участвует мембранный транспортер OATP-C. Данный транспортер играет важную роль в экскреции розувастатина печенью.

Линейность

Системное воздействие розувастатина возрастает пропорционально дозе. Ежедневный прием в течение нескольких дней не влияет на параметры фармакокинетики.

Особые популяции пациентов

Возраст и пол пациентов

Возраст и пол пациентов не оказывали клинически значимого эффекта на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Системное воздействие розувастатина у детей и у подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией кажется сходным или более низким, чем у взрослых добровольцев (см. ниже «Пациенты детского возраста»).

Этническая принадлежность пациентов

Исследования фармакокинетики показывают, что у пациентов восточноазиатского происхождения (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) медианные значения AUC и $C_{\max}$ примерно в 2 раза выше по сравнению с лицами европеоидной расы; у индийцев отмечают повышение медианы AUC и $C_{\max}$ приблизительно в 1,3 раза.

Популяционный анализ фармакокинетики не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике между участниками европеоидной и негроидной расы.

Почечная недостаточность

В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести заболевания почек небольшой или умеренной выраженности не влияли на концентрации в плазме розувастатина или его N-десметилового метаболита. У пациентов с тяжелым нарушением почечной функции ($CrCl < 30$ мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами отмечали 3-кратное повышение концентрации препарата в плазме и 9-кратное повышение концентрации N-десметилового метаболита. Равновесные плазменные концентрации розувастатина у лиц, находящихся на гемодиализе, были на 50 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Печеночная недостаточность

В исследовании у пациентов с печеночной недостаточностью различной степени тяжести не было данных о повышении воздействия розувастатина у лиц со значением менее 7 баллов по шкале Чайлд-Пью. Однако у 2 участников со значениями 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью наблюдали повышение системного воздействия розувастатина, как минимум, в 2 раза по сравнению с участниками с более низкими значениями по шкале Чайлд-Пью.

Отсутствует опыт применения розувастатина у лиц со значением более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью.

Генетический полиморфизм

В удалении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, принимают участие белки-транспортеры OATP1B1 и BCRP. У пациентов с полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышения воздействия розувастатина. Индивидуальные виды полиморфизма – SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA – ассоциированы с повышением воздействия розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Данный вид генотипирования не проводят в клинической практике, но, если известно о наличии у пациента этих типов полиморфизма, рекомендуется применение более низкой суточной дозы препарата Розулип Плюс.

Дети

Было проведено два фармакокинетических исследования розувастатина (в виде таблеток) у пациентов детского возраста (10-18 лет и 6-18 лет, всего 214 пациентов) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Исследования показали, что системное воздействие

розувастатина у пациентов детского возраста, по-видимому, сходно или ниже, чем у взрослых. Кроме того, результаты двухлетнего исследования показали, что системное воздействие розувастатина зависит от дозы и длительности лечения.

Эзетимиб

Абсорбция

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и в значительной степени конъюгируется с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиба глюкуронид). Средние значения максимальной концентрации эзетимиба в плазме (C_{max}) наблюдают через 1-2 часа и 4-12 часов после приема – соответственно, для эзетимиба глюкуронида и эзетимиба.

Абсолютную биодоступность эзетимиба определить нельзя, так как это вещество практически не растворимо в водных средах, подходящих для инъекций.

Одновременный прием пищи (с высоким и низким содержанием жиров) не влиял на биодоступность эзетимиба после приема внутрь. Эзетимиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Связывание эзетимиба и его глюкуронида с белками плазмы человека составляет, соответственно, 99,7 % и 88-92 %.

Биотрансформация

Метаболизм эзетимиба происходит преимущественно в тонкой кишке и в печени, посредством глюкуронирования (реакция фазы II) и последующего выведения с желчью. У всех исследованных видов отмечали минимально выраженный окислительный метаболизм эзетимиба (реакция фазы I). Эзетимиб и его глюкуронид являются основными производными лекарственного средства, выявляемыми в плазме. Они составляют, соответственно, 10-20 % и 80-90 % от общего содержания лекарственного средства в плазме. И эзетимиб, и его глюкуронид медленно выводятся из плазмы; имеются признаки существенной энтерогепатической циркуляции этих соединений. Период полувыведения эзетимиба и его глюкуронида составляет ≈ 22 часа.

Элиминация

После приема внутрь 20 мг меченого ^{14}C -эзетимиба у человека уровень суммарного эзетимиба составлял 93 % от общей радиоактивности сыворотки. Примерно 78% и 11 % от общего количества принятой дозы выводилось в течение 10 дней через кишечник и почками, соответственно. Через 48 часов радиоактивные следы препарата в сыворотке не выявлялись.

Особые популяции пациентов

Возраст и пол пациентов

Концентрации общего эзетимиба в плазме примерно в 2 раза выше у пожилых людей (≥ 65 лет) по сравнению с лицами в возрасте 18-45 лет. Снижение ХС-ЛПНП и профиль безопасности при терапии эзетимибом являются сопоставимыми у пациентов среднего и пожилого возраста. Коррекции дозы у пожилых пациентов, поэтому не требуется.

Концентрации в плазме суммы всех форм эзетимиба немного выше у женщин по сравнению с мужчинами (приблизительно на 20 %). Снижение ХС-ЛПНП и профиль безопасности при

терапии эзетимибом являются сопоставимыми у мужчин и женщин. Поэтому коррекции дозировки в зависимости от пола пациента не требуется.

Почечная недостаточность

После однократного приема 10 мг эзетимиба пациентами с тяжелой почечной недостаточностью ($n=8$; средний КК ≤ 30 мл/мин/1,73 м²) среднее значение AUC (все формы эзетимиба) у таких пациентов было приблизительно в 1,5 раза выше по сравнению со здоровыми участниками ($n=9$). Данный результат не считают клинически значимым. У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозировки не требуется.

Еще у одного пациента в этом исследовании (перенес трансплантацию почки, получал различные лекарственные средства, в том числе циклоспорин) общее воздействие всех форм эзетимиба было повышено в 12 раз.

Печеночная недостаточность

После однократного приема 10 мг эзетимиба среднее значение AUC для всех форм эзетимиба было примерно в 1,7 раза выше у пациентов с печеночной недостаточностью небольшой выраженности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми лицами. В 14-дневном исследовании с ежедневным приемом эзетимиба в дозе 10 мг/сут у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) средняя AUC для всех форм эзетимиба была приблизительно в 4 раза выше по сравнению со здоровыми участниками (на 1-й и 14-й день исследования). У пациентов с небольшой недостаточностью функции печени коррекция дозы не требуется. Ввиду неизвестных эффектов повышенного воздействия эзетимиба у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или значительной тяжести (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) применение препарата Розулип Плюс у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Дети

Фармакокинетика эзетимиба сходна у детей от 6 лет и старше и у взрослых. Данные фармакокинетики для детей младше 6 лет отсутствуют. Клинический опыт применения препарата у детей и подростков включает пациентов с гомо- или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или ситостеролемией.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях с *совместным введением эзетимиба и статинов* наблюдаемые токсические эффекты соответствовали таковым, обычно ассоциированным с введением статинов. Некоторые токсические эффекты были более выраженными по сравнению с введением одних только статинов, что связано с фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями при применении обоих лекарственных средств. В клинических исследованиях таких взаимодействий не было. Миопатии развивались у крыс только при воздействии доз, в несколько раз превышавших терапевтическую дозу у человека (примерно в 20 раз выше уровня AUC для статинов и в 500–2000 раз выше уровня AUC для активных метаболитов).

Эзетимиб ($\pm$ статины) не показал потенциальной генотоксичности в ряде тестов *in vivo* и *in vitro*. Эзетимиб не показал канцерогенного действия в длительных исследованиях.

Одновременное введение эзетимиба и статинов не оказывало тератогенного эффекта у кроликов. У потомства беременных крольчих отмечали небольшое число деформаций скелета (слияние грудных и хвостовых позвонков, снижение числа хвостовых позвонков).

Розувастатин: доклинические данные (на основании обычных исследований фармакологии безопасности, возможной генотоксичности и канцерогенности) не показали особых опасностей для человека. Специфических исследований влияния на белок hERG не проводили. Неблагоприятные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных, у которых уровни препарата были сходными с таковыми при клиническом применении, были следующими: в исследованиях токсичности при многократном применении – гистопатологические изменения печени, вероятно, вызванные фармакологическим действием розувастатина (у мышей и крыс), а также (в меньшей степени) изменения в желчном пузыре (у собак, но не у обезьян). Кроме того, у обезьян и собак при применении более высоких доз отмечали токсическое действие на семенники. У крыс отмечали явную репродуктивную токсичность: при введении доз, токсичных для матери, наблюдали уменьшение размеров помета, массы помета и выживаемости крысят. Системное воздействие при этом было в несколько раз выше терапевтических уровней.

Эзетимиб: исследования токсичности эзетимиба у животных при длительном применении не выявили органов-мишеней токсического действия эзетимиба. У собак, получавших эзетимиб в течение четырех недель ($\geq 0,03$ мг/кг/сут), концентрация холестерина в пузырной желчи повышалась в 2,5-3,5 раза. Однако в исследовании на собаках, которые в течение 1 года получали дозы эзетимиба до 300 мг/кг/сут, не было отмечено повышения частоты холестаза или других изменений печени и желчных путей. Значимость этих данных для человека неизвестна. Нельзя исключить, что терапевтическое применение эзетимиба связано с риском развития желчнокаменной болезни.

Эзетимиб не влиял на фертильность самцов или самок крыс, не проявлял тератогенности у крыс или у кроликов, а также не влиял на пре- или на постнатальное развитие. Эзетимиб проникал через плаценту у беременных крыс и крольчих при многократном введении доз, равных 1000 мг/кг/сут. Одновременное введение эзетимиба и ловастатина приводило к гибели эмбрионов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

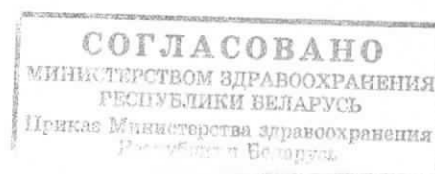
целлюлоза микрокристаллическая
кремния диоксид коллоидный безводный
магния стеарат
повидон К-25
натрия кроскармеллоза
маннитол
натрия лаурилсульфат
гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения.

Состав капсулы:

железа оксид желтый (E172)
титана диоксид (E171)
желатин.

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 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 3 блистера упакованы в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата для пациентов (листком-вкладышем).

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

Особые требования отсутствуют.

Удаление любых количеств неиспользованного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 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:

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А

Контактные телефоны: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51(52), факс (017) 227-35-53

Электронная почта: info@egis.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№ 10704/19

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

05.04.2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

24.09.2021

