



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РОКСЕРА® ПЛЮС

Торговое название препарата: Роксера® Плюс

Действующие вещества (МНН): розувастатин/ezetимиб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активные вещества:

таблетки по 10 мг/10 мг: 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба;

таблетки по 20 мг/10 мг: 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба;

таблетки по 40 мг/10 мг: 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба.

вспомогательные вещества:

ядро таблетки: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, маннитол, кросповидон тип А, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, повидон К30, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, безводный;

оболочка: лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, краситель железа (II) оксид желтый (E172) – для дозировки 10 мг/10 мг, краситель железа (III) оксид красный (E172) – для дозировок 20 мг/10 мг и 40 мг/10 мг, краситель железа (II, III) оксид черный (E172) – для дозировки 40 мг/10 мг.

Описание:

Таблетки по 10 мг/10 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло коричневатого до светло коричневого-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями и гравировкой «R2» на одной стороне таблетки.

Таблетки по 20 мг/10 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло розового цвета, со скошенными краями и гравировкой «R4» на одной стороне таблетки.

Таблетки 40 мг/10 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-серовато-фиолетового цвета до светло-серо-фиолетового цвета, со скошенными краями и с гравировкой «R5» на одной стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: Комбинированное гиполипидемическое средство (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + ингибитор абсорбции холестерина)

Код АТХ: C10BA06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Розувастатин

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, что способствует снижению уровня холестерина (ХС).

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов к липопротеинам низкой плотности (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.

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенные сывороточные концентрации холестерина-липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает сывороточную концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает сывороточные концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, холестерина-липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицу 1), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Таблица 1. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (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
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 развивается в течение одной недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

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.

По результатам объединенного анализа данных исследований III фазы было установлено, что розувастатин эффективен для лечения большинства пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типов (средний исходный уровень ХС-ЛПНП – 4,8 ммоль/л) согласно с целевыми показателями, рекомендованными Европейским обществом атеросклероза (EAS; 1998), при этом около 80 % пациентов на фоне приема препарата в дозе 10 мг достигали целевого уровня холестерина ХС-ЛПНП (< 3 ммоль/л), в соответствии с рекомендациями EAS.

В широкомасштабном исследовании с быстрым титрованием дозы 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе 20-80 мг. Препарат во всех дозах оказывал благоприятное воздействие на показатели липидного обмена и лечение до достижения целевых показателей. После подбора дозы до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигался уровень ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

По данным открытого клинического исследования с быстрым титрованием дозы у 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозе 20-40 мг, среднее снижение уровня ХС-ЛПНП составляло 22%.

Эзетимиб

Механизм действия

Эзетимиб – гиполипидемическое лекарственное средство, селективный ингибитор абсорбции ХС и некоторых растительных стиролов в тонком кишечнике.

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-Like 1, NPC1L1), ответственный за всасывание в тонком кишечнике ХС и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, а статины снижают синтез холестерина в печени. Эти различные механизмы обеспечивают взаимодополняющее гипохолестеринемическое действие.

В 2-недельном клиническом исследовании у 18 пациентов с гиперхолестеринемией эзетимиб снижал абсорбцию ХС в кишечнике на 54 % по сравнению с плацебо.

Фармакодинамические эффекты

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

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.

Одновременное применение эзетимиба со статинами эффективно снижает риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом в анамнезе.

Клиническая эффективность и безопасность

В контролируемых клинических исследованиях эзетимиб как в монотерапии, так и при одновременном применении со статинами, в значительной степени снижал концентрации общего ХС, ХС-ЛПНП, аполипопротеина В (апо-В) и ТГ, повышал концентрацию ХС-ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией.

Первичная гиперхолестеринемия

В двойном слепом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании 769 пациентов с гиперхолестеринемией, получающих моно терапию статином и не достигших целевого значения в соответствии с рекомендациями Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) для ХС-ЛПНП (2,6-4,1 ммоль/л [100-160 мг/дл]) в дополнение к терапии статином, стали получать эзетимиб в дозе 10 мг или плацебо. Пациенты, принимавшие эзетимиб, значительно чаще достигали целевого значения ХС-ЛПНП во временной точке исследования по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, 72% и 19%, соответственно. Снижение концентрации ХС-ЛПНП значительно отличалось (25% и 4% при применении эзетимиба и плацебо, соответственно). Кроме того, эзетимиб при одновременной терапии со статином значительно снижал уровни общего ХС, апо-В, ТГ и повышал уровень ХС-ЛПВП по сравнению с плацебо. Эзетимиб и плацебо при добавлении к терапии статином сокращали медиану уровня С-реактивного белка на 10% и 0%, соответственно.

В двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 12-недельных исследованиях с участием 1719 пациентов с первичной гиперхолестеринемией эзетимиб в дозе 10 мг в значительной степени снижал уровни общего ХС (13%), ХС-ЛПНП (19%), апо-В (14%) и ТГ (8 %) и повышал уровень ХС-ЛПВП (3%) по сравнению с плацебо. Кроме того, эзетимиб не оказывал влияния на концентрации жирорастворимых витаминов А, D и E в плазме крови, на протромбиновое время и, как и другие гиполипидемические препараты, не нарушал выработку стероидных гормонов надпочечников.

Розувастатин / эзетимиб

Клиническая эффективность и безопасность

Первичная гиперхолестеринемия

В двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 6-недельных клинических исследованиях оценивалось безопасность и эффективность эзетимиба 10 мг вместе с 5-10 мг розувастатина или от 10-20 мг. Объединенные данные показали, что эзетимиб добавлен розувастатине снижает уровень холестерина ЛПНП на 21%. Напротив,

удвоение розувастатина до 10 мг или 20 мг снижало уровень холестерина ЛПНП на 5,7%. Эзетимиб плюс розувастатин 5 мг снижали холестерин ЛПНП больше, чем розувастатин 10 мг, и похоже, эзетимиб плюс розувастатин 10 мг снижал холестерин ЛПНП больше, чем розувастатин 20 мг.

Было проведено 6-недельное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения розувастатина 40 мг отдельно или в комбинации с эзетимибом 10 мг у пациентов с высоким риском ишемической болезни сердца. Значительно больше пациентов, получавших розувастатин / эзетимиб, чем только один розувастатин, достигли своей цели холестерина ЛПНП АТФ III и дополнительной цели холестерина ЛПНП (<70 мг / дл) у пациентах с высокой степенью риска. Комбинация розувастатин / эзетимиб значительно снижала уровень холестерина ЛПНП по сравнению с розувастатином. Другие компоненты профиля липид / липопротеин также значительно улучшились с розувастатином / эзетимибом.

Фармакокинетика

Розувастатин

Всасывание

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение

Метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим холестерин и метаболизирующим ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является неспецифическим субстратом системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты.

N-десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное — его метаболитами.

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник с калом (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет примерно 19 часов (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс — 50 л/ч (коэффициент вариации — 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина OATP-C, выполняющий важную роль в «печеночной» элиминации розувастатина.

Линейность

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина у взрослых пациентов. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была аналогична фармакокинетике у взрослых добровольцев.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и максимальной концентрации ($C_{\max}$) в плазме крови розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы, у индийцев показано увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди пациентов европеоидной и негроидной рас.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина — в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения системной экспозиции розувастатина. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8-9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение системной экспозиции, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

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) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Специфическое генотипирование не было установлено в клинической практике, однако пациентам с указанными типами полиморфизма рекомендовано применять розувастатин в более низкой суточной дозе.

Дети

По данным двух фармакокинетических исследований розувастатина (в лекарственной форме таблетки) у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10-17 или 6-17 лет (всего 214 пациентов) установлено, что экспозиция у детей была ниже или сопоставима экспозиции у взрослых пациентов. Экспозиция розувастатина была прогнозируемой с учетом дозы на протяжении более чем 2-летнего периода.

Эзетимиб

Всасывание

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и экстенсивно конъюгирует в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация ($C_{\max}$) эзетимиба в плазме крови, после приема препарата внутрь, достигается через 4-12 ч, глюкуронид-эзетимиба - в течение 1 - 2 часов. Абсолютную биодоступность эзетимиба определить невозможно, т.к. он нерастворим ни в одном из водных растворителей, используемых для инъекций.

Прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влияет на биодоступность эзетимиба. Эзетимиб можно принимать во время или без еды.

Распределение

Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99.7% и 88-92% соответственно.

Метаболизм

Первичный метаболизм эзетимиба происходит в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы), с последующим выделением с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдается на всех этапах трансформации эзетимиба. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид, основные производные препарата, составляют 10-20% и 80-90% от общего содержания препарата в плазме крови соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечного-печеночного рециркуляции.

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

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба от принятой дозы. Примерно 78% и 11% соответственно принятой дозы выводится через кишечник и почками в течение 10 дней.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Дети

У детей старше 6 лет фармакокинетика эзетимиба похожа чем фармакокинетика во взрослых. У детей младше 6 лет фармакокинетические данные не доступны.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет концентрация общего эзетимиба в плазме крови приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов в возрасте 18-45 лет. Уровень снижения ЛПНП и профили безопасности у пожилых и более молодых пациентов принимающих эзетимиб, примерно одинаковы. Поэтому коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Поскольку последствия повышенной концентрации суммарного эзетимиба неизвестны, прием Альнекса не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного приема внутрь эзетимиба 10 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК \leq 30$ мл/мин), средняя AUC увеличивалась в 1.5 раза по сравнению со здоровыми пациентами. Этот результат не считается клинически значимым. Для пациентов с ослабленной почечной функцией коррекция дозы не требуется.

Пол

Общая концентрация эзетимиба примерно на 20% выше у женщин, чем у мужчин. Уровень снижения ЛПНП-Х и профили безопасности примерно одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб. Поэтому, половая принадлежность не является поводом для коррекции дозы.

Показания к применению

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Роксера® Плюс показан для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний в качестве заместительной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе, которых адекватно контролируют с отдельными препаратами, получаемыми одновременно в одинаковых дозах как в комбинации фиксированных доз, но в виде отдельных препаратов.

Первичная Гиперхолестеринемия/Гомозиготная Семейная Гиперхолестеринемия

Препарат Роксера® Плюс показан для заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых адекватно контролируется на фоне применения розувастатина и эзетимиба у тех же дозах, что и у препарата Роксера® Плюс; при лечении первичной гиперхолестеринемии (гетерозиготной семейной и несемейной) или гомозиготной семейной гиперхолестеринемии – в качестве дополнительной терапии к диете и другим

немедикаментозным методам лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела).

Способ применения и дозы

До начала терапии препаратом Роксера® Плюс пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

Внутрь, возможен прием в любое время суток независимо от времени приема пищи. Рекомендуемая доза препарата Роксера® Плюс – 1 таблетка в сутки.

Препарат Роксера® Плюс не подходит для начального курса терапии. В начале терапии или в случае необходимости коррекции дозы следует применять розувастатин и эзетимиб в качестве монопрепаратов, после определения адекватных доз монопрепаратов возможен переход на фиксированную комбинацию, содержащую розувастатин и эзетимиб в тех же дозах.

При переходе на лечение препаратом Роксера® Плюс необходимо достичь адекватного контроля состояния пациента при одновременном приеме постоянных доз монопрепаратов. Доза препарата Роксера® Плюс должна определяться дозами монопрепаратов, входящих в состав фиксированной комбинации в момент перехода.

Одновременное применение с секвестрантами желчных кислот

Препарат Роксера® Плюс следует принимать не менее чем за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая начальная доза розувастатина пациентам старше 70 лет составляет 5 мг. Другой коррекции дозы в соответствии с возрастом не требуется.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести не требуется.

Рекомендуемая начальная доза розувастатина у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) составляет 5 мг. Применение розувастатина в дозе 40 мг пациентам с нарушением функции почек умеренной степени тяжести противопоказано.

Применение препарата Роксера® Плюс пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) противопоказано.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью ≤ 7 баллов по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция розувастатина не увеличивалась. В то же время увеличение системной экспозиции наблюдалось у пациентов с печеночной недостаточностью 8-9 баллов по шкале Чайлд-Пью. У таких пациентов следует оценить функциональное состояние почек. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствует.

Применение препарата Роксера® Плюс пациентам с нарушением функции печени, умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести не рекомендуется.

Препарат Роксера® Плюс противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Этнические группы

У пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной экспозиции розувастатина. Для пациентов монголоидной расы рекомендуемая начальная доза розувастатина составляет 5 мг, применение розувастатина в дозе 40 мг противопоказано.

Генетический полиморфизм

Определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к повышению экспозиции розувастатина (см. раздел «Фармакокинетика»). Пациентам, у которых установлены такие типы полиморфизма, рекомендуется применять более низкие суточные дозы розувастатина.

Пациенты, предрасположенные к миотоксическим осложнениям

Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов со склонностью к развитию миопатии составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении розувастатина с 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 развития миопатии (включая рабдомиолиз). В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность коррекции его дозы.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Роксера® Плюс у детей младше 18 лет не установлены. Препарат Роксера® Плюс не рекомендуется применять у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, досрочно выбыли из контролируемых клинических исследований по причине развития нежелательных реакций. Профиль нежелательных реакций на розувастатин представлен на основании данных клинических исследований и большого опыта пострегистрационного применения.

Нежелательные реакции наблюдались при приеме эзетимиба в монотерапии (n = 2396) с частотой, превышающую аналогичную частоту при приеме плацебо (n = 1159), или при одновременном приеме эзетимиба со статином (n = 11308) с частотой, превышающую аналогичную частоту при приеме статина в монотерапии (n = 9361). Пострегистрационные нежелательные реакции на эзетимиб представлены по данным отчетов по применению эзетимиба в монотерапии или одновременно со статином.

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто $\geq 1/10$, часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$, частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.

MedDRA Класс систем органов	Побочное действие	Частота встречаемости	
		Розувастатин	Эзетимиб
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со	Реакции гиперчувствительности,	Редко	Частота

стороны иммунной системы	включая ангионевротический отек		неизвестна
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет 2 типа ¹	Часто	-
Нарушения психики	Депрессия	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто	Часто
	Головокружение	Часто	Частота неизвестна
	Полинейропатия	Очень редко	-
	Потеря памяти	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Частота неизвестна	-
	Нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения)	Частота неизвестна	-
	Парестезия	-	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Частота неизвестна	-
	Одышка	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Запор	Часто	Частота неизвестна
	Тошнота	Часто	-
	Боль в животе	Часто	-
	Панкреатит	Редко	Частота неизвестна
	Диарея	Частота неизвестна	-
	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	Нечасто
	Гастрит	-	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Редко	-
	Желтуха	Редко	-
	Гепатит	Редко	Частота неизвестна
	Желчнокаменная болезнь	-	Частота неизвестна
	Холецистит	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Нечасто	Нечасто
	Сыпь	Нечасто	Нечасто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона	Неизвестно	-
	Мультиформная эритема	-	Частота неизвестна
Нарушения со	Миалгия	Часто	Часто

<i>стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Миопатия (включая миозит)	Редко	Частота неизвестна
	Рабдомиолиз	Редко	Частота неизвестна
	Артралгия	Очень редко	-
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	Частота неизвестна	-
	Нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывом	Частота неизвестна	-
	Боль в спине	-	Нечасто
	Мышечная слабость	-	Нечасто
	Боль в конечности	-	Нечасто
	Волчаночный синдром	Редко	-
	Разрыв мышцы	Редко	-
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Гематурия	Очень редко	-
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	Гинекомастия	Очень редко	-
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Астения	Часто	Нечасто
	Отек	Частота неизвестна	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ)	-	Часто

¹ Частота встречаемости будет зависеть от наличия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, наличие артериальной гипертензии в анамнезе).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов, получающих терапию розувастатином, может выявляться протеинурия. Изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдается менее чем у 1% пациентов, получающих 10-20 мг розувастатина, и у приблизительно 3% пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

На фоне применения розувастатина наблюдалась гематурия, по данным клинических исследований частота ее была низкой.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

Нарушения со стороны скелетных мышц, например, миалгия, миопатия (включая миозит) и в редких случаях рабдомиолиз, с наличием острой почечной недостаточностью или без

нее, были зарегистрированы у пациентов при применении любых доз розувастатина, особенно при применении доз более 20 мг.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно является незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК в плазме крови более чем в 5 раз выше верхней границы нормы терапию следует приостановить.

Нарушения со стороны печени

При применении розувастатина, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих нежелательных реакциях: сексуальная дисфункция, единичные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

Частота сообщений о случаях рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была больше при приеме препарата в дозе 40 мг.

Лабораторные данные

В контролируемых клинических исследованиях частота последовательных клинически значимых повышений активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (активность АЛТ и/или АСТ в 3 и более раз превышающая ВГН) была сопоставима при применении эзетимиба в монотерапии (0,5 %) и при приеме плацебо (0,3 %). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимых повышений активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови составила 1,3 % у пациентов, принимавших эзетимиб одновременно со статином, и 0,4 % у пациентов, принимавших статин в монотерапии. Повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не сопровождалось развитием холестаза и возвращалось на исходный уровень как при продолжении терапии, так и после отмены препарата.

В клинических исследованиях с применением эзетимиба о повышении активности КФК в 10 и более раз выше ВГН сообщалось у 4 из 1674 (0,2 %) пациентов, получавших эзетимиб в монотерапии, по сравнению с 1 из 786 (0,1 %) пациентов, получавших плацебо, и у 1 из 917 (0,1 %) пациентов, получавших эзетимиб одновременно со статином, по сравнению с 4 из 929 (0,4 %) пациентов, получавших статин в монотерапии. Повышения частоты развития миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением эзетимиба, по сравнению с соответствующей контрольной группой (плацебо или статин) не наблюдалось.

Дети

В 52-недельном клиническом исследовании повышение активности КФК более 10 раз выше ВГН и появление симптомов со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности при применении розувастатина наблюдали чаще у детей и подростков по сравнению со взрослыми. В остальном профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был сходным с таковым у взрослых.

В исследовании применения эзетимиба с участием детей (6-10 лет) с гетерозиготной семейной или несемейной гиперхолестеринемией (n = 138) последовательное повышение активности АЛТ и/или АСТ (в 3 и более раз выше ВГН) наблюдалось у 1,1% пациентов (n = 1), получавших эзетимиб, по сравнению с 0 % в группе плацебо. Повышение активности КФК в 10 и более раз выше ВГН не отмечалось. О случаях миопатии не сообщалось.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».
- Заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Беременность, период грудного вскармливания, применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Возраст до 18 лет.

Препарат Роксера® Плюс в дозе 40 мг + 10 мг противопоказан пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, такими как:

- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе);
- миотоксичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременное применение фибратов;
- пациенты монголоидной расы.

С осторожностью

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в том числе, в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса — японцы и китайцы); одновременное применение с фибратами, непрямыми антикоагулянтами (включая варфарин и флуиндион); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги.

Препарат Роксера® Плюс в дозе 40 мг + 10 мг следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); старше 65 лет; с заболеваниями печени в анамнезе; сепсисом; артериальной гипотензией; обширными хирургическими вмешательствами; травмами; тяжелыми метаболическими, эндокринными или электролитными нарушениями или неконтролируемыми судорогами.

Лекарственные взаимодействия

Розувастатин

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе транспортера «печеночного» захвата OATP1B1 и эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в

плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания» и таблицу 4).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев (см. таблицу 4). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови. Применение розувастатина противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно только после тщательной коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения его экспозиции розувастатина (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особые указания» и таблицу 4).

Ингибиторы протеазы

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия не установлен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно повышать экспозицию розувастатина (см. таблицу 4). Одновременное применение у здоровых добровольцев 10 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) сопровождается повышением равновесных AUC_(0-24 ч) и C_{max} розувастатина в 3 и 7 раз, соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно только после тщательной коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения его экспозиции (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особые указания» и таблицу 4).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, но возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты, а также никотиновая кислота в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг. Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 40 мг противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и 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_(0-t) розувастатина на 20 % и его C_{max} на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома P450

Результаты исследований, проводимые в условиях *in vivo* и *in vitro*, показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено.

Взаимодействия с лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 4)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его одновременного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз в сутки.

Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, 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 4. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (показатели AUC приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг, 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепривир 150 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг, 1 раз в сутки	10 мг, однократно	Увеличение в 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	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50мг, 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг, 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза

Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другие антикоагулянты кумаринового ряда), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Контрацептивы для приема внутрь/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и контрацептивов для приема внутрь увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы гормональных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

Клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином не ожидается.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен при одновременном применении фузидовой кислоты системного действия и статинов. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический или оба варианта) не установлен. Были получены сообщения о рабдомиолизе (в том числе со смертельным исходом) у пациентов, получающих эту комбинацию.

При необходимости одновременного применения следует прекратить прием розувастатина на период терапии фузидовой кислотой. (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Исследования по оценке взаимодействия розувастатина проводили только с участием взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна.

Эзетимиб

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Клинически значимых взаимодействий между эзетимибом и лекарственными средствами, метаболизирующимися изоферментами CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 или N-ацетилтрансферазой, не наблюдалось.

При одновременном применении эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамида и мидазолама. Одновременное применение циметидина с эзетимибом не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба.

Антациды

Одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Такое снижение скорости всасывания не считается клинически значимым.

Колестирамин

Одновременное применение колестирамина уменьшало среднее значение AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55 %. Дополнительное снижение концентрации ХС-ЛПНП в результате одновременного применения эзетимиба и колестирамина может быть уменьшено вследствие этого взаимодействия.

Фибраты

Пациенты, принимающие одновременно фенофибрат и эзетимиб должны быть предупреждены о возможном риске развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. При подозрении на желчнокаменную болезнь у пациента, принимающего фенофибрат и эзетимиб, рекомендуется провести исследование желчного пузыря и отменить данную терапию.

Одновременное применение фенофибрата или гемфиброзила повышало концентрацию суммарного эзетимиба (приблизительно в 1,5 и 1,7 раза, соответственно). Одновременное применение эзетимиба и других фибратов не исследовали.

Фибраты могут повышать выделение ХС в желчь, приводя к развитию желчнокаменной болезни. В исследованиях на животных эзетимиб иногда повышал концентрацию ХС в желчном пузыре, но не у всех видов. Нельзя исключить риск камнеобразования, связанный с применением эзетимиба.

Циклоспорин

У 8 пациентов после трансплантации почки с КК более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев из другого исследования, получавших эзетимиб в монотерапии (n = 17). У 1 пациента после трансплантации почки с тяжелым нарушением функции почек, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба, по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших только эзетимиб. В перекрестном

исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с однократным приемом дозы циклоспорина 100 мг, на 7 день терапии отмечалось увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до увеличения на 51%) в сравнении с данным показателем у пациентов, принимавших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии. Контролируемое исследование одновременного применения эзетимиба и циклоспорина у пациентов после трансплантации почки не проводили. Одновременное применение эзетимиба и циклоспорина следует проводить с осторожностью. Необходимо контролировать концентрацию циклоспорина при одновременном применении с эзетимибом.

Антикоагулянты

Одновременное применение эзетимиба (10 мг 1 раз в сутки) не оказывало значимого влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев. Однако в пострегистрационном периоде были получены сообщения об увеличении МНО у пациентов, одновременно применявших эзетимиб и варфарин или флуиндион. При одновременном применении эзетимиба с варфарином, другими антикоагулянтами кумаринового ряда или флуиндионом необходим контроль МНО.

Особые указания

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (особенно 40 мг/сутки), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром заболевании или прогрессировании сопутствующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек, отмеченная при постмаркетинговом изучении розувастатина, выше при приеме дозы 40 мг/сутки. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг/сутки, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг/сутки, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы частота рабдомиолиза при постмаркетинговом применении розувастатина выше при применении дозы 40 мг/сутки.

В пострегистрационном применении эзетимиба сообщалась о случаях развития миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых развился рабдомиолиз, применяли статин одновременно с эзетимибом. Все пациенты, которым назначается препарат Роксера® Плюс, должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и должны незамедлительно сообщать врачу о появлении необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости.

Определение активности КФК

Сывороточную активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная сывороточная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую сывороточную активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

Перед началом терапии

Препарат Роксера® Плюс, как и другие препараты, содержащие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза.

К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе),
- миотоксические явления при приёме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе,
- чрезмерное употребление алкоголя,
- возраст старше 70 лет,
- состояния, при которых может повышаться концентрация розувастатина в плазме крови,
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходная сывороточная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, терапию препаратом начинать нельзя.

Влияние на скелетную мускулатуру

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять сывороточную активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если сывороточная активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если сывороточная активность КФК не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают, и сывороточная активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Роксера® Плюс или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Контроль сывороточной активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечались очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) вовремя или после лечения некоторыми статинами в том числе розувастатином. Клинически ИОНМ характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением показателей активности КФК, которое сохраняется несмотря на прекращение лечения статинами.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), противогрибковыми средствами – производными азола, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Роксера® Плюс и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Роксера® Плюс с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учётом возможного риска. Доза розувастатина 40 мг/сутки противопоказана при одновременном применении с фибратами.

Фузидовая кислота

Препарат Роксера® Плюс не следует применять одновременно или в течение 7 дней после прекращения терапии препаратами фузидовой кислоты. При необходимости одновременного применения следует прекратить прием розувастатина на период терапии фузидовой кислотой. Были получены сообщения о рабдомиолизе (в том числе со смертельным исходом) у пациентов, получающих фузидовую кислоту одновременно со статином. Пациенту следует немедленно обратиться к врачу при появлении любых симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Терапия статинами может быть возобновлена через семь дней после приема последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения препарата Роксера® Плюс и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и проводиться под строгим наблюдением врача.

В связи с увеличением риска рабдомиолиза препарат Роксера® Плюс не следует применять пациентам с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии или состояниям, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

Влияние на функцию печени

Препарат Роксера® Плюс, как и другие препараты, содержащие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют чрезмерное количество алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Применение препарата Роксера® Плюс следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

Частота сообщений о случаях серьезных нарушений со стороны печени (преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была выше при приеме розувастатина в дозе 40 мг.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома необходимо провести лечение основного заболевания до начала терапии препаратом Роксера® Плюс.

В контролируемых клинических исследованиях с одновременным применением эзетимиба и статина у пациентов наблюдались последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН). Контроль функции печени необходимо проводить в начале терапии препаратом Роксера® Плюс.

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина.

Ингибиторы протеазы

У пациентов, получавших розувастатин одновременно с ингибиторами протеазы и ритонавиром наблюдалось повышение системной экспозиции розувастатина. Следует принимать во внимание ожидаемую пользу от снижения концентрации липидов при применении розувастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы и потенциальное повышение концентрации розувастатина в плазме крови в начале терапии и при титрации дозы розувастатина.

Одновременное применение с ингибиторами протеазы не рекомендуется пока не отрегулирована доза розувастатина.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка).

При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Сахарный диабет

На основании некоторых данных можно предположить, что статины способствуют повышению концентрации глюкозы в крови, и у некоторых пациентов из группы высокого риска развития сахарного диабета могут приводить к гипергликемии, при которой может потребоваться лечение по поводу сахарного диабета. Однако данный риск компенсирован снижением сосудистого риска при применении статинов и не является основанием для прекращения терапии статинами.

В отношении пациентов группы риска (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышение концентрации триглицеридов, артериальная гипертензия) следует проводить клинический контроль состояния и биохимических показателей в соответствии с национальными рекомендациями.

В клиническом исследовании JUPITER общая частота развития сахарного диабета составила 2,8% в группе применения розувастатина и 2,3% в группе плацебо, в основном у пациентов с концентрацией глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами не установлена.

При подозрении на желчнокаменную болезнь у пациента, получающего препарат Роксера® Плюс и фенофибрат, показаны исследования желчного пузыря и отмена данной терапии.

Циклоспорин

Одновременное применение препарата Роксера® Плюс с циклоспорином следует проводить с осторожностью. Необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов, получающих одновременно препарат Роксера® Плюси циклоспорин.

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении препарата Роксера® Плюс и варфарина, других антикоагулянтов кумаринового ряда или флуиндиона необходимо контролировать показатели МНО.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Роксера® Плюс содержит лактозу, поэтому не следует применять пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Препарат Роксера® Плюс содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть по существу препарат «без натрия».

Применение при беременности и период лактации

Препарат Роксера® Плюс противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу применения препарата при беременности для матери. В ходе исследований у животных были получены ограниченные данные о репродуктивной токсичности.

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Клинических данных о применении эзетимиба при беременности нет.

Период лактации

Розувастатин и эзетимиб выделяется в молоко у крыс. Данные о выделении розувастатина и эзетимиба в грудное молоко у человека отсутствуют.

Фертильность

Данные клинических исследований по влиянию эзетимиба на фертильность у человека отсутствуют. Эзетимиб не оказывал влияния на фертильность самцов и самок крыс.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Исследования по изучению влияния розувастатина или эзетимиба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако учитывая фармакодинамические свойства розувастатина, его влияние на эти способности маловероятно. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения эзетимибом.

Передозировка

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическую терапию и мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций. Необходим контроль функции печени и сывороточной активности КФК.

В клинических исследованиях применения эзетимиба в дозе 50 мг/сутки у 15 здоровых добровольцев в течение 14 дней или 40 мг/сутки у 18 пациентов с первичной гиперхолестеринемией в течение 56 дней была отмечена хорошая переносимость препарата. При однократном введении внутрь эзетимиба в дозах 5000 мг/кг крысам и мышам и 3000 мг/кг собакам проявлений токсичности не наблюдалось.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки эзетимибом, большинство из которых не сопровождалось развитием нежелательных явлений, а в случае их возникновения нежелательные явления не являлись серьезными.

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическую терапию и поддерживающие мероприятия.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг, 40 мг/10 мг.

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С, в защищенном от влаги и света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

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

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

Республика Узбекистан, 100015, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14.

Тел.: +99878 150 2828, +99878 150 2929

Телефакс: +99878 150 1044