

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Роксера Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Роксера Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Роксера Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: розувастатин + эзетимиб.

Роксера Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, лактозы моногидрат (см. раздел 4.3., 4.4.).

Роксера Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, лактозы моногидрат (см. раздел 4.3., 4.4.).

Роксера Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, лактозы моногидрат (см. раздел 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Роксера Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого или светло-коричневато-желтого, или светло-коричнево-желтого цвета, с гравировкой «R2» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой светло-желтого или светло-коричневато-желтого, или светло-коричнево-желтого цвета.

Роксера Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «R4» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой светло-розового цвета.

Роксера Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-серовато-фиолетового до светло-серо-фиолетового цвета, с гравировкой «R5» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой от светло-серовато-фиолетового до светло-серо-фиолетового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Роксера Плюс показан к применению у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией) или гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к диете:

- при недостаточном контроле монотерапией статинами;
- при адекватном контроле одновременно применяемыми отдельными препаратами розувастатина и эзетимиба в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Роксера Плюс – 1 таблетка в сутки.

Пациентам следует соблюдать соответствующую гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения препаратом Роксера Плюс.

Препарат Роксера Плюс не предназначен для применения в качестве начальной терапии.

При назначении препарата пациентам при недостаточном контроле монотерапией статинами, дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с целевыми концентрациями липидов и терапевтическим ответом пациента.

При назначении препарата Роксера Плюс при адекватном контроле одновременно применяемыми отдельными препаратами розувастатина и эзетимиба в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации, начало лечения или коррекцию дозы (если это необходимо) рекомендуется проводить только с монопрепаратами, и после определения надлежащих доз возможен переход к применению фиксированной комбинации с соответствующей дозировкой.

Пациенту следует применять препарат Роксера Плюс в дозировке, соответствующей дозам монокомпонентов в предыдущей схеме лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет)

Рекомендуемая начальная доза розувастатина пациентам старше 70 лет составляет 5 мг в сутки. Препарат Роксера Плюс не подходит для начальной терапии у данной группы пациентов. Начало лечения или коррекция дозы (если это необходимо) должны выполняться только монокомпонентами, после определения надлежащих доз возможен переход к применению фиксированной комбинации с соответствующей дозировкой.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) < 60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с наименьшей по величине дозы розувастатина.

Препарат в дозировке 40 мг + 10 мг противопоказан у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести.

Применение препарата Роксера Плюс пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) противопоказано для всех дозировок (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Применение препарата Роксера Плюс пациентам с нарушением функции печени средней (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести противопоказано.

Препарат Роксера Плюс противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

Раса

У пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной экспозиции розувастатина. Для пациентов монголоидной расы рекомендуемая начальная доза розувастатина составляет 5 мг, в связи с чем комбинированный препарат Роксера Плюс с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии в данной группе пациентов. Применение препарата Роксера Плюс следует начинать только после подбора подходящих доз обоих монокомпонентов. Применение препарата в дозировке 40 мг + 10 мг у представителей монголоидной расы противопоказано (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для пациентов-носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная дозировка составляет 20 мг + 10 мг один раз в сутки.

Пациенты с предрасположенностью к миопатии

Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов с наличием факторов, предрасполагающих к развитию миопатии, составляет 5 мг. Препарат Роксера Плюс не подходит для начальной терапии для данной группы пациентов и может назначаться им только после соответствующего подбора доз обоих монокомпонентов.

Применение препарата в дозировке 40 мг + 10 мг у пациентов, имеющих в семейном анамнезе наследственные мышечные заболевания, противопоказано (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (в частности, полипептида транспорта органических анионов, участвующего в захвате статинов гепатоцитами (OATP1B1) и эффлюксного транспортера (BCRP)). При одновременном применении препарата Роксера Плюс с такими лекарственными препаратами 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) (см. разделы 4.4., 4.5.). В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или, при необходимости, временного прекращения приема препарата Роксера Плюс. При необходимости применения указанных выше препаратов и препарата Роксера Плюс следует ознакомиться с их инструкциями по применению и оценить соотношение пользы и риска применения сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы (см. раздел 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи.

Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой.

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к розувастатину, эзетимибу и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленным в разделе 6.1.
- 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)).
- Нарушение функции печени средней (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Беременность, период грудного вскармливания, применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции (см. раздел 4.6.).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Для дозирования 40 мг + 10 мг

- Наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза:
 - почечная недостаточность средней степени тяжести (КК < 60 мл/мин);
 - гипотиреоз;
 - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы или фибратов в анамнезе;
 - чрезмерное употребление алкоголя;
 - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
 - одновременный прием фибратов.
- Пациенты монголоидной расы.
- Наследственные мышечные заболевания в анамнезе, в т. ч. в семейном анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Состояния, свидетельствующие о развитии миопатии или предрасполагающие к развитию почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (сепсис, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма,

тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги);

- гипотиреоз;
- возраст старше 70 лет;
- состояния, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови;
- пациенты монголоидной расы;
- одновременное применение с фибратами, антикоагулянтами непрямого действия, включая варфарин или флуиндион;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- заболевания печени в анамнезе или печеночная недостаточность;
- почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин);
- почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК > 60 мл/мин) (для дозировки 40 мг + 10 мг).

Особые указания

Влияние на мышечную, скелетную и соединительную ткани

В период пострегистрационного применения эзетимиба сообщалось о случаях возникновения миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых был диагностирован рабдомиолиз, принимали статины одновременно с эзетимибом. Однако очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении эзетимиба в монотерапии и при его одновременном применении с препаратами, прием которых характеризуется повышенным риском развития рабдомиолиза.

О влиянии на скелетную мускулатуру, например, о развитии миалгии, миопатии и, в редких случаях, рабдомиолиза сообщалось у пациентов, которые получали лечение розувастатином во всех дозах, но в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг в сутки. Об очень редких случаях развития рабдомиолиза сообщалось на фоне применения эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Фармакодинамическое взаимодействие нельзя исключить, и при их комбинированном применении следует соблюдать осторожность. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития рабдомиолиза, связанного с приемом розувастатина, при пострегистрационном применении выше при приеме дозы 40 мг в сутки.

Если при появлении мышечных симптомов возникает подозрение на миопатию или диагноз подтвержден показателем креатинфосфокиназы (КФК), более чем в 10 раз превышающим ВГН, применение препарата Роксера Плюс и любых других препаратов, которые пациент одновременно принимает, следует немедленно прекратить.

Все пациенты, которым назначается терапия комбинацией розувастатин + эзетимиб, должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и о необходимости немедленно сообщать врачу о появлении любой необъяснимой мышечной боли, болезненности мышц, слабости или спазмов, особенно в сочетании с лихорадкой.

В клиническом исследовании с участием 18 144 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и получавших комбинацию симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг ежедневно (n = 9067) или монотерапию симвастатином в дозе 40 мг ежедневно (n = 9 077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет), частота развития миопатии составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее, чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или боль, сопровождавшаяся повышением активности КФК не менее, чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10 000МЕ/мл без признаков нарушения функции почек (см. раздел 4.3.).

Определение активности КФК

Активность КФК в плазме крови нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. Если исходная сывороточная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), то 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 лечения

При применении комбинации розувастатин + эзетимиб, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска развития

миопатии/рабдомиолиза следует соблюдать осторожность (см. подраздел «С осторожностью»).

К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе);
- миотоксические явления при приеме 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 соотношение пользы и риска терапии и, в случае необходимости терапии комбинацией розувастатин + эзетимиб, проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения. Если исходная сывороточная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, терапию препаратом начинать не следует.

Во время лечения

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к 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, а 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 условии тщательного медицинского наблюдения. Контроль сывороточной активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Роксера Плюс следует прекратить.

Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Отмечались очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами, в том числе розувастатином. Клинически ИОНМ характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением показателей сывороточной активности КФК, которые сохраняются, 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 в сутки), противогрибковыми средствами – производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками. При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение комбинации розувастатин + эзетимиб и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при одновременном применении комбинации розувастатин + эзетимиб и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Прием комбинации розувастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг с фибратами противопоказан (см. разделы 4.3., 4.4.). Через 2–4 недели после начала лечения и (или) при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного объема (при необходимости требуется коррекция дозы).

Препарат Роксера Плюс не должен применяться у пациентов с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии, или состояниями, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

Влияние на функцию печени

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). Согласно результатам клинического исследования, частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) составляла 2,5 % в группе

пациентов, принимавших комбинацию симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг, и 2,3 % в группе пациентов, принимавших только симвастатин в дозировке 40 мг (см раздел 4.8.). При одновременном применении эзетимиба с розувастатином следует выполнять обследование функции печени на момент начала лечения и впоследствии при наличии клинических показаний.

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 (см. подраздел «С осторожностью»). 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 нежелательных явлений со стороны печени, включая преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови, была выше при приеме розувастатина в дозе 40 мг.

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

Применение комбинации розувастатин + эзетимиб у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) противопоказано ввиду отсутствия достаточных клинических данных о влиянии повышенной экспозиции эзетимиба на эту группу пациентов.

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (особенно 40 мг в сутки), сообщалось о развитии канальцевой протеинурии, которая в большинстве случаев была преходящей. Развитие протеинурии не свидетельствовало об остром заболевании или прогрессировании заболевания почек (см. раздел 4.8.). В пострегистрационный период частота развития серьезных осложнений со стороны почек была более высокой при применении розувастатина в дозе 40 мг. У пациентов, принимающих комбинацию розувастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг, рекомендуется регулярно контролировать показатели функции почек во время лечения.

Сахарный диабет

При применении статинов возможно повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов из группы высокого риска развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения

гипогликемической терапии. Однако снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема статинов превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышение концентрации триглицеридов (ТГ), артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических показателей.

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 в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

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 комбинацией розувастатин + эзетимиб.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

У пациентов, получавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы ВИЧ в комбинации с ритонавиром, наблюдалось повышение системной экспозиции розувастатина. Следует оценить пользу гиполипидемического действия розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы ВИЧ, и потенциальный риск воздействия повышенных плазменных концентраций розувастатина в начале лечения, а также при повышении дозы розувастатина. Одновременное применение определенных ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется до тех пор, пока доза розувастатина не будет соответственно скорректирована (см. разделы 4.2., 4.5.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами (кроме фенофибрата) изучена недостаточно.

При подозрении на желчнокаменную болезнь (ЖКБ) необходимо провести исследование желчного пузыря, следует прекратить терапию или подобрать альтернативную гиполипидемическую терапию.

Антикоагулянты

При одновременном применении препарата Роксера Плюс с варфарином (или другими антикоагулянтами кумаринового ряда) или флуиндионом необходимо контролировать

показатели международного нормализованного отношения (МНО) (см. подраздел «С осторожностью», раздел 4.5.).

Фузидовая кислота

Комбинация розувастатин + эзетимиб не должна применяться одновременно или в течение 7 дней после прекращения терапии препаратами фузидовой кислоты. Пациенты, регулярно принимающие фузидовую кислоту, должны прекратить терапию статинами. Были получены сообщения о рабдомиолизе (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получающих фузидовую кислоту одновременно со статином. Пациент должен немедленно обратиться к врачу при появлении любых симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Терапия статинами может быть возобновлена через 7 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 проводится под строгим наблюдением врача.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При приеме розувастатина сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут быть опасными для жизни или фатальными. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным медицинским наблюдением. При появлении указанных признаков и симптомов следует немедленно прекратить прием препарата и рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Если на фоне приема препарата Роксера Плюс у пациента развилась тяжелая кожная нежелательная реакция (такая как синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром), применение его у данного пациента впредь никогда не должно возобновляться.

Этнические особенности

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

Вспомогательные вещества

Лактоза, лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы,

дефицитом лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Розувастатин + эзетимиб

Циклоспорин

Одновременное применение комбинации розувастатин + эзетимиб с циклоспорином противопоказано (из-за розувастатина).

Розувастатин

Циклоспорин

Во время применения комбинации розувастатина и циклоспорина значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) розувастатина было в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1), такая комбинация не влияет на плазменные концентрации циклоспорина.

Эзетимиб

Циклоспорин

В исследовании с участием 8 пациентов с трансплантацией почки в анамнезе и КК более 50 мл/мин при терапии циклоспорином в постоянных дозах однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг вызывал увеличение среднего значения AUC для суммарного эзетимиба в 3,4 раза (диапазон от 2,3 до 7,9 раза) по сравнению со значениями в популяции здоровых добровольцев, получавших только эзетимиб в другом исследовании (n = 17). В другом исследовании у пациента с трансплантацией почки и тяжелой почечной недостаточностью в анамнезе при приеме циклоспорина и нескольких других лекарственных средств отмечалось увеличение воздействия суммарного эзетимиба в 12 раз по сравнению со значениями у пациентов, получавших монотерапию эзетимибом, в группе контроля. В перекрестном исследовании с двумя периодами у 12 здоровых участников, получавших эзетимиб в дозе 20 мг ежедневно в течение 8 дней, однократный прием 100 мг циклоспорина на 7-й день способствовал повышению значения AUC циклоспорина в среднем на 15 % (диапазон снижения на 10 % до повышения на 51 %) по сравнению с однократным приемом только циклоспорина в дозе 100 мг. Контролируемое исследование

по оценке влияния приема эзетимиба на действие циклоспорина при одновременном приеме этих препаратов у пациентов с трансплантацией почки не проводилось.

Нерекомендованные комбинации

Розувастатин

Фибраты и другие гиполипидемические препараты

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к повышению показателей максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и AUC розувастатина в 2 раза.

На основании данных по специфическому взаимодействию, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия розувастатина с фенофибратом, однако фармакодинамическое взаимодействие исключить нельзя. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г в сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что данные препараты могут самостоятельно вызывать миопатию при применении в качестве монотерапии (см. раздел 4.4.). Одновременное применение препарата в дозе 40 мг + 10 мг с фибратами противопоказано.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение с ингибиторами протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1). В фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата на основе двух ингибиторов протеазы (300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к увеличению значений AUC и C_{max} розувастатина приблизительно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и комбинаций некоторых ингибиторов протеазы ВИЧ может быть рассмотрено после тщательной оценки коррекции дозы на основании ожидаемого увеличения концентрации розувастатина в плазме крови (см. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая транспортер печеночного переноса OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременное применение розувастатина с другими лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может приводить к повышению плазменных концентраций розувастатина и повышению риска развития миопатии (см. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая развитие рабдомиолиза, может быть повышен при одновременном применении розувастатина и фузидовой кислоты. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический, или совместный) неизвестен. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получающих эту комбинацию.

При необходимости систематического применения фузидовой кислоты розувастатин должен быть исключен из терапии на время лечения фузидовой кислотой (см. раздел 4.4.).

Эзетимиб

Фибраты и другие гиполипидемические препараты

Пациенты, получающие фенофибрат и эзетимиб, должны быть осведомлены о возможном риске развития ЖКБ и заболеваний желчного пузыря (см. раздел 4.4.).

При подозрении на ЖКБ необходимо провести исследование желчного пузыря и отменить прием препарата.

Одновременное применение фенофибрата или гемфиброзила с эзетимибом умеренно повышало концентрацию суммарного эзетимиба (приблизительно в 1,5 и 1,7 раз соответственно).

Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами не изучалось.

Фибраты могут увеличивать экскрецию холестерина (ХС) в желчь, что, в свою очередь, может привести к холелитиазу. В доклинических исследованиях эзетимиб в ряде случаев повышал концентрацию ХС в желчи. Риск образования камней в желчном пузыре, связанный с терапевтическим применением эзетимиба, исключить нельзя.

Другие взаимодействия

Розувастатин

Изоферменты системы цитохрома P450

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является непрофильным субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и суспензии антацидов, содержащей магния и (или) алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина

приблизительно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Антикоагулянты, антагонисты витамина К

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, начало лечения розувастатином или повышение его дозы у пациентов, одновременно получающих лечение антагонистами витамина К (например, варфарином или другим кумариновым антикоагулянтом), может приводить к повышению МНО. Прекращение применения розувастатина или уменьшение его дозы может приводить к снижению МНО. В таких случаях рекомендуется проводить регулярный контроль МНО.

Тикагрелор

Тикагрелор может влиять на почечную экскрецию розувастатина, увеличивая риск его кумуляции. В некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу.

Клопидогрел

Доказано, что клопидогрел повышает экспозицию розувастатина у пациентов в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза (C_{max}) после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель C_{max} после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к снижению AUC_{0-t} розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина на 30 %. Это взаимодействие может быть вызвано усилением перистальтики кишечника, связанным с применением эритромицина.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентками.

Другие лекарственные препараты

На основании результатов исследований по специфическому взаимодействию можно сделать вывод о том, что не ожидается какого-либо клинически значимого лекарственного взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Эзетимиб

Изоферменты системы цитохрома P450

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Не наблюдалось каких-либо клинически значимых взаимодействий между эзетимибом и другими лекарственными препаратами на уровне метаболизма с участием изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 или N-ацетилтрансферазой.

Антациды

Одновременное применение антацидов снижало скорость абсорбции эзетимиба, но не оказывало какого-либо воздействия на его биодоступность. Такое снижение скорости абсорбции не рассматривается как клинически значимое.

Колестирамин

Одновременное применение колестирамина уменьшало средний показатель AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиба глюкуронид) приблизительно на 55 %. Эффект дополнительного снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) за счет одновременного применения эзетимиба и колестирамина может быть уменьшен данным взаимодействием.

Антикоагулянты, антагонисты витамина K

Сопутствующее применение эзетимиба (10 мг один раз в сутки) не оказывало значимого воздействия на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых взрослых мужчин. Однако имеются пострегистрационные сообщения о повышении МНО у пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с варфарином или флуиндионом. При добавлении эзетимиба к терапии варфарином (или другим кумариновым антикоагулянтом) или флуиндионом следует осуществлять мониторинг МНО (см. раздел 4.4.).

Другие лекарственные препараты

В исследованиях клинического взаимодействия эзетимиб не оказывал какого-либо влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), глипизида, толбутамида или мидазолама во время сопутствующего применения. Циметидин при одновременном применении с эзетимибом не оказывал какого-либо воздействия на биодоступность эзетимиба.

Розувастатин/эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг приводило к увеличению значения AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией в 1,2 раза (см. таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между

розувастатином и эзетимибом, результатом чего может стать развитие нежелательных реакций.

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

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими его экспозицию. Максимальную суточную дозу розувастатина следует корректировать так, 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 комбинацией ритонавиром + атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 2 и более раза		
<i>Режим сопутствующей терапии</i>	<i>Режим дозирования розувастатина</i>	<i>Изменение AUC розувастатина*</i>
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин от 75 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 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
Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	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
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза

Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 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 2,0 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	Увеличение в 2,0 раза Увеличение в 1,4 раза
Увеличение экспозиции розувастатина менее чем в 2 раза		
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Эльтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 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**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Снижение экспозиции розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

* Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде % изменения, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

** Было проведено несколько исследований взаимодействия с разными дозами розувастатина, наиболее значимое соотношение показано в таблице.

Следующие лекарственные препараты/комбинации препаратов не оказали клинически значимого влияния на соотношение AUC розувастатина при одновременном применении: алеглитазар 0,3 мг 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз

в сутки 11 дней; фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сутки 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сутки 5 дней.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

Женщины репродуктивного возраста должны использовать адекватные методы контрацепции.

Беременность

Поскольку ХС и вещества, синтезируемые из ХС, 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. Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития.

Лактация

Препарат Роксера Плюс противопоказан в период грудного вскармливания.

Исследования на животных показали, что розувастатин и эзетимиб выделяются в молоко у крыс. Данные о выделении розувастатина и эзетимиба в грудное молоко у человека отсутствуют. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, принимая во внимание возможность развития нежелательных реакций у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Фертильность

Данные клинических исследований по влиянию эзетимиба на фертильность у человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ввиду вероятности появления головокружения при приеме препарата Роксера Плюс необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, зарегистрированные ранее при применении отдельных компонентов лекарственного препарата (розувастатина или эзетимиба), могут отмечаться и при применении данного препарата.

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно выражены незначительно и временные. Менее 4 % пациентов, принимавших розувастатин, досрочно выбыли из контролируемых клинических исследований по причине развития нежелательных реакций.

В клинических исследованиях продолжительностью 112 недель эзетимиб в дозировке 10 мг в сутки применялся в качестве монотерапии у 2 396 пациентов, в сочетании со статином у 11 308 пациентов и в сочетании с фенофибратом у 185 пациентов.

Обычно нежелательные реакции были слабовыраженными и временными. Общая частота их развития при применении эзетимиба и плацебо была одинаковой. Аналогичным образом частота прекращения терапии вследствие развития нежелательных реакций при применении эзетимиба и плацебо была сопоставимой.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), 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).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	Нежелательные реакции	Частота встречаемости	
		Розувастатин	Эзетимиб
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Редко ²	Частота неизвестна ⁵
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (включая кожную сыпь, крапивницу, анафилаксию и ангионевротический отек)	Редко ²	Частота неизвестна ⁵
Эндокринные	Сахарный диабет 2 типа	Часто ^{1,2}	-

нарушения			
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	-	Нечасто ³
Психические нарушения	Депрессия	Частота неизвестна ²	Частота неизвестна ⁵
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто ²	Часто ⁴
	Головокружение	Часто ²	Частота неизвестна ⁵
	Полинейропатия	Очень редко ²	-
	Потеря памяти	Очень редко ²	-
	Периферическая нейропатия	Частота неизвестна ²	-
	Нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения)	Частота неизвестна ²	-
	Парестезия	-	Нечасто ⁴
	Миастения гравис	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Глазная миастения	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Ощущение приливов к кожным покровам	-	Нечасто ³
	Артериальная гипертензия	-	Нечасто ³
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Частота неизвестна ²	Нечасто ³
	Одышка	Частота неизвестна ²	Частота неизвестна ⁵
Желудочно-кишечные нарушения	Запор	Часто ²	Частота неизвестна ⁵
	Тошнота	Часто ²	Нечасто ³

	Боль в животе	Часто ²	Часто ³
	Метеоризм	-	Часто ³
	Диспепсия	-	Нечасто ³
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	-	Нечасто ³
	Панкреатит	Редко ²	Частота неизвестна ⁵
	Диарея	Частота неизвестна ²	Часто ³
	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	Нечасто ⁴
	Гастрит	-	Нечасто ⁴
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови	Редко ²	Частота неизвестна
	Желтуха	Очень редко ²	-
	Гепатит	Очень редко ²	Частота неизвестна ⁵
	ЖКБ/холелитиаз	-	Частота неизвестна ⁵
	Холецистит	-	Частота неизвестна ⁵
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Нечасто ²	Нечасто ⁴
	Кожная сыпь	Нечасто ²	Нечасто ⁴
	Крапивница	Нечасто ²	Нечасто ⁴
	Синдром Стивенса-Джонсона	Частота неизвестна ²	-
	Мультиформная эритема	-	Частота неизвестна ⁵
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	Частота неизвестна	-
Нарушения со	Миалгия	Часто ²	Часто ⁴

стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миопатия/рабдомиолиз	Редко ²	Частота неизвестна ⁵
	Артралгия	Очень редко ²	Нечасто ³
	Мышечные спазмы ³	-	Нечасто ³
	Боль в шее	-	Нечасто ³
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ)	Частота неизвестна ²	-
	Поражение сухожилий, иногда осложненное разрывом	Частота неизвестна ²	-
	Боль в спине	-	Нечасто ⁴
	Мышечная слабость	-	Нечасто ⁴
	Боль в конечности	-	Нечасто ⁴
	Волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы	Редко	-
	Повышение активности КФК в плазме крови	-	Нечасто ³
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Гематурия	Очень редко ²	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Гинекомастия	Очень редко ²	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто ²	Нечасто ^{4,5}
	Повышенная утомляемость	-	Часто ³
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто ³
	Боль	-	Нечасто ³
	Отеки	Частота неизвестна ²	-
	Периферические отеки	-	Нечасто ⁴

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и (или) аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови	Часто ⁴	Нечасто ³
	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови	-	Нечасто ³
	Отклонение от нормы показателей функции печени	-	Нечасто ³

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

² Нежелательные реакции, связанные с применением розувастатина, зарегистрированные на основании проведенных клинических исследований и (или) обширном опыте пострегистрационного применения.

³ Применение эзетимиба в монотерапии. Нежелательные реакции были выявлены у пациентов, принимающих эзетимиб (n = 2396) в сравнении с плацебо (n = 1159).

⁴ Применение эзетимиба в комбинации со статинами. Нежелательные реакции были выявлены у пациентов, принимающих эзетимиб в комбинации со статинами (n = 11 308) в сравнении с монотерапией статинами (n = 9 361).

⁵ Дополнительные нежелательные реакции, указанные в отчете пострегистрационного применения эзетимиба. В связи с тем, что данные нежелательные реакции были выявлены с помощью полученных спонтанных сообщений, частота их развития неизвестна и не поддается оценке.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов, получавших терапию розувастатином, наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи индикаторных полосок. Изменение количества содержания белка в моче (от полного отсутствия или следовых количеств до ++

или и больше) наблюдалось в любой период лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших 10–20 мг розувастатина, и у приблизительно 3 % пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка (+) в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг (при фоновом уровне от отсутствия до следовых количеств). В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек (в настоящий момент причинно-следственной связи между развитием протеинурии и острым или прогрессирующим заболеванием почек не выявлено).

На фоне применения розувастатина наблюдалась гематурия, по данным клинических исследований она развивалась редко.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нарушения со стороны скелетных мышц, например, миалгия, миопатия (включая миозит), и в редких случаях рабдомиолиз были зарегистрированы у пациентов при применении розувастатина, особенно при применении доз более 20 мг.

При приеме розувастатина наблюдалось дозозависимое повышение активности КФК в плазме крови. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и обратимым. В случае повышения активности КФК в плазме крови, превышающей более чем в 5 раз ВГН, следует отменить прием препарата (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

При применении розувастатина, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого числа пациентов наблюдалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови, которое в большинстве случаев было слабовыраженным, протекало бессимптомно и обратимо.

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

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

- нарушения сна, в том числе бессонница и кошмарные сновидения;
- амнезия;
- сексуальная дисфункция;
- депрессия;
- редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4.).

Лабораторные и инструментальные данные

Последовательные клинически значимые повышения активности «печеночных»

трансаминаз в сыворотке крови (активность АЛТ и (или) АСТ, в 3 и более раз превышающая ВГН) были сопоставимы при применении эзетимиба в монотерапии (0,5 %) и при приеме плацебо (0,3 %). При одновременном применении эзетимиба и статина частота возникновения данного нежелательного явления составила 1,3 % у пациентов, получавших комбинацию эзетимиба и статина, и 0,4 % у пациентов, получавших статины в монотерапии. Такое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не сопровождалось развитием холестаза и возвращалось к исходному значению как при продолжении терапии, так и после отмены препарата (см. раздел 4.4.).

В клинических исследованиях с применением эзетимиба о повышении активности КФК, превышающей в 10 и более раз 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 статины в монотерапии. Повышения частоты развития миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением эзетимиба, по сравнению с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапия статином) не наблюдалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Розувастатин

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не меняются. Необходим контроль функции печени и сывороточной активности КФК. Гемодиализ неэффективен.

Эзетимиб

В клинических исследованиях применения эзетимиба в дозе 50 мг в сутки у 15 здоровых добровольцев в течение 14 дней или 40 мг в 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 реакций (а в случае их возникновения они не являлись серьезными).

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическую терапию и поддерживающие мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства, комбинации; комбинации различных гиполипидемических средств

Код АТХ: С10ВА06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Роксера Плюс является гиполипидемическим препаратом, который селективно снижает абсорбцию ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике, а также подавляет эндогенный синтез ХС.

Розувастатин + эзетимиб

ХС поступает в плазму крови в результате всасывания в кишечнике и эндогенного синтеза. Препарат Роксера Плюс содержит эзетимиб и розувастатин, два гиполипидемических компонента, дополняющих друг друга по механизму действия. Комбинация розувастатин + эзетимиб снижает повышенную концентрацию общего холестерина (ОХС) в плазме крови, ХС-ЛПНП, аполипопротеина В (Апо В), ТГ и холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-не-ЛПВП; рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС-ЛПНП) и повышает концентрацию в плазме крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) путем двойного ингибирования, как абсорбции, так и синтеза ХС.

Розувастатин

Розувастатин является гиполипидемическим средством из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественника ХС.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП, ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая общую концентрацию ЛПНП и ЛПОНП. Снижает концентрации ХС-ЛПНП, ХС-не-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ОХС, ТГ, ТГ-ЛПОНП, Апо В, снижает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП, ХС-не-ЛПВП/ХС-ЛПВП, Апо В/аполипопротеина А1 (Апо А1), повышает концентрации ХС-ЛПВП и Апо А1.

Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели достигает 90 % от максимального, к 4 неделе достигает максимума и после этого остается постоянным.

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

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	Апо В	Апо А1
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

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией (с гипертриглицеридемией или без нее) независимо от расовой принадлежности, пола, возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

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

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20–80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %. У 33 % пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

При форсированной титрации в открытом исследовании у 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22 %.

Эзетимиб

Эзетимиб ингибирует всасывание ХС в кишечнике и 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 кишечнике ХС и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке клеток тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего уменьшаются запасы ХС в печени и усиливается всасывание ХС из крови, в то время как статины ингибируют синтез ХС в печени. Эти различные механизмы дополняют друг друга, приводя к снижению концентрации ХС в плазме крови.

В 2-недельном клиническом исследовании с участием 18 пациентов с гиперхолестеринемией показано, что эзетимиб снижал абсорбцию ХС в тонком кишечнике на 54 % по сравнению с плацебо.

Селективность эзетимиба касательно ингибирования всасывания ХС определялась в серии доклинических исследований. Эзетимиб продемонстрировал способность ингибировать

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 ОХС и ХС-ЛПНП и в обратной зависимости от концентрации ХС-ЛПВП.

Применение эзетимиба в комбинации со статинами эффективно для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе.

В контролируемых клинических исследованиях эзетимиб (в монотерапии или в сочетании со статином) значимо снижал концентрации ОХС, ХС-ЛПНП. Апо В и ТГ и повышал концентрацию ХС-ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией.

Кроме того, эзетимиб не оказывал воздействия на плазменные концентрации жирорастворимых витаминов А, D и E, на протромбиновое время и, в отличие от других типов гиполипидемических средств, не нарушал выработку стероидных гормонов в коре надпочечников.

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин + эзетимиб

Недостаточная эффективность монотерапии статинами (в том числе, терапия розувастатином) и польза при добавлении к терапии эзетимиба основана на клиническом исследовании, в котором повышалась гиполипидемическая эффективность розувастатина у 1385 пациентов группы высокого риска.

В многоцентровом проспективном обсервационном неинтервенционном открытом исследовании 1077 из 1385 пациентов относились к категории очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В ходе 3-месячного периода лечения во всей популяции пациентов в целом концентрация ОХС снизилась на 25,2 %, концентрация ХС-ЛПНП на 35 %, концентрация ТГ на 21 %, а концентрация ХС-ЛПВП повысилась на 5,1 %. На момент окончания исследования целевого показателя ХС-ЛПНП (100 мг/дл) достигли 58 % пациентов, целевого показателя ХС-ЛПВП (40 мг/дл для мужчин, 50 мг/дл для женщин) – 67 % пациентов, а целевого показателя ТГ (150 мг/дл) – 48 % пациентов.

Краткосрочное лечение

Применение комбинации розувастатина с эзетимибом в дозировке 10 мг в сутки обеспечивало более выраженное снижение концентрации ХС-ЛПНП и давало возможность большему количеству пациентов достигать целевых показателей ХС-ЛПНП.

Согласно результатам клинических исследований эзетимиб в сочетании с розувастатином в дозировке 5 мг или 10 мг в сутки снижал концентрацию ХС-ЛПНП в плазме крови на

21 %. В то время как увеличение суточной дозы розувастатина до 10 мг или 20 мг снижало концентрацию ХС-ЛПНП на 5,7 %. Применение розувастатина в дозировке 5 мг в сутки в сочетании с эзетимибом приводило к снижению концентрации ХС-ЛПНП более выражено, чем применение 10 мг розувастатина, а применение розувастатина в дозировке 10 мг в сутки в комбинации с эзетимибом приводило к снижению концентрации ХС-ЛПНП в большей степени, чем монотерапия розувастатином в дозировке 20 мг в сутки.

В сравнении с повышением дозы розувастатина, добавление эзетимиба приводило к статистически значимому увеличению частоты достижения концентраций ХС-ЛПНП < 70 или < 100 мг/дл, и < 70 мг/дл у всех пациентов, вызывало статистически более значимое снижение сывороточных концентраций ОХС, ХС-не-ЛПВП, Апо В и приводило к аналогичным эффектам в отношении других показателей липидного обмена. В сравнении с удвоением дозы розувастатина, эзетимиб в дозировке 10 мг в сутки совместно с розувастатином в суточной дозе 5 мг или 10 мг обеспечивал более выраженное улучшение показателей липидного обмена.

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное, активно контролируемое исследование (LPS15021) было проведено с участием 452 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые не контролируются должным образом приемом стабильной суточной дозы розувастатина 10 мг или 20 мг или эквивалентного (обладающего одинаковой эффективностью) статина, без какой-либо другой липидмодифицирующей терапии. В течение 6-недельной фазы лечения двойного слепого режима:

- 208 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний были рандомизированы для приема розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг в виде фиксированной комбинации доз (ФКД) (P10/Э10, n = 104) или розувастатина в дозе 20 мг (P20, n = 104);
- 244 пациента с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний были рандомизированы для получения розувастатина в дозе 20 мг и эзетимиба в дозе 10 мг в виде ФКД (P20/Э10, n = 82) или розувастатина в дозе 40 мг и эзетимиба в дозе 10 мг в виде ФКД (P40/Э10, n = 79), или розувастатина в дозе 40 мг (P40, n = 83).

Первичной конечной точкой было процентное изменение рассчитанного уровня ХС-ЛПНП от исходного уровня до 6-й недели в модифицированной ИТТ-популяции.

В группе пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний среднее изменение ХС-ЛПНП (наименьших квадратов) по сравнению с исходным уровнем до 6-й недели составило: -34,28 % для группы Р40/Э10, -26,90 % для группы Р20/Е10 и -14,62 % для группы Р40. Было продемонстрировано преимущество ФКД (Р40/Э10 или Р20/Э10) по сравнению с Р40 при разнице средних значений наименьших квадратов -19,66 % ($p < 0,001$) и -12,28 % ($p = 0,015$) соответственно.

В группе пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний большее снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с исходным уровнем до 6-й недели также наблюдалось для ФКД: средние изменения ХС-ЛПНП (наименьших квадратов) составили -27,02 % для группы Р10/Э10 и -21,82 % для группы Р20.

Клинически значимое снижение ХС-ЛПНП в группе Р10/Э10 наблюдалось, даже несмотря на то, что не могло быть продемонстрировано статистическое преимущество Р10/Е10 по сравнению с Р20 (средняя разница наименьших квадратов -5,20 %; $p = 0,306$).

После исключения данных одного выбывшего участника в группе Р10/Э10 разница в процентном изменении ХС-ЛПНП между группами лечения была статистически значимой в группе очень высокого риска (разница средних значений наименьших квадратов: Р10/Э10 по сравнению с Р20: -8,84 %, $p = 0,026$).

Общие результаты безопасности, полученные в ходе исследования у пациентов со всеми тремя дозами, соответствовали известному профилю безопасности розувастатина и эзетимиба.

Долгосрочные эффекты

Одновременное ингибирование абсорбции и синтеза ХС обеспечивает стабильное и выраженное снижение концентрации ХС-ЛПНП. Пациенты с ИБС, у которых концентрация ХС-ЛПНП составляла > 70 мг/дл после лечения аторвастатином в дозировке 10 мг в сутки или розувастатином в дозировке 2,5 мг в сутки, были распределены в две группы, одна из которых получала лечение комбинацией эзетимиб в дозировке 10 мг в сутки + статинов ($n = 78$), другая – двойной дозой статинов ($n = 72$) на протяжении 52 недель. Более выраженное снижение концентрации ХС-ЛПНП наблюдалось и сохранялось вплоть до 52 недель в группе, получавшей лечение комбинацией эзетимиб + статинов, в то время как концентрация ХС-ЛПНП повторно повышалась через 12 недель в группе, получавшей лечение двойной дозой статинов.

Пациенты детского возраста

Применение препарата у детей и подростков в возрасте младше 18 лет противопоказано ввиду отсутствия данных о безопасности и эффективности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Средние значения AUC и C_{\max} для розувастатина и эзетимиба не отличались у групп пациентов в монотерапии препаратом и при одновременном применении 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба.

Абсорбция

Розувастатин

C_{\max} розувастатина достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность розувастатина составляет приблизительно 20 %.

Эзетимиб

После приема внутрь эзетимиб быстро абсорбируется и интенсивно конъюгирует с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиб-глюкуронид). C_{\max} достигается в течение 1–2 часов для эзетимиба-глюкуронида и через 4–12 часов для эзетимиба. Абсолютную биодоступность эзетимиба нельзя определить, поскольку вещество практически нерастворимо в воде.

Прием пищи (с высоким содержанием жиров или без такового) не оказывал влияния на биодоступность эзетимиба при применении его в виде таблеток. Эзетимиб можно принимать с пищей или натощак.

Распределение

Розувастатин

Розувастатин интенсивно захватывается клетками печени, которая является основным местом синтеза ХС и клиренса ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет приблизительно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Эзетимиб

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

Биотрансформация

Розувастатин

Розувастатин биотрансформируется в печени в небольшой степени (около 10 %), так как является непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными метаболитами розувастатина являются N-дисметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-дисметилрозувастатин приблизительно на 50 % менее активен, чем розувастатин, действие лактоновых метаболитов клинически не значимо. Более 90 %

фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Эзетимиб

Метаболизм эзетимиба происходит, главным образом, в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Концентрации эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10–20 % и 80–90 % соответственно от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из организма в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа.

Элиминация

Розувастатин

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник, оставшаяся часть – почками. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 19 часов, не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение геометрического плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата препарата вовлечен специфический мембранный полипептид – переносчик OATP-C, выполняющий важную роль в его печеночной элиминации.

Эзетимиб

После приема внутрь 20 мг ^{14}C -меченного эзетимиба в плазме крови было обнаружено 93 % суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего содержания радиоактивных компонентов. В течение 10 дней приблизительно 78 % принятых радиоактивных соединений было выведено через кишечник с желчью, 11 % – почками. Через 48 часов радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Линейность

Системное воздействие розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

Отсутствуют изменения фармакокинетических параметров при ежедневном приеме.

Особые группы

Печеночная недостаточность

Розувастатин

У пациентов с печеночной недостаточностью, оцененной в 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью, не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина, у пациентов с печеночной недостаточностью, оцененной в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, отмечено увеличение

T_{1/2} в 2 раза. Опыт применения препарата у пациентов с более выраженными нарушениями функции печени отсутствует.

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в дозировке 10 мг в сутки среднее значение AUC суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью), чем у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании применения эзетимиба в дозировке 10 мг в сутки с участием пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.4.).

Почечная недостаточность

Розувастатин

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести плазменные концентрации розувастатина или N-дисметилрозувастатина существенно не меняются. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами выше в 3 раза, а N-дисметилрозувастатина – в 9 раз. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, приблизительно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в суточной дозе 10 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (n = 8; КК < 30 мл/мин/1,73 м²) средняя AUC для суммарного эзетимиба увеличивалась приблизительно в 1,5 раза в сравнении со здоровыми пациентами (n = 9). Этот результат нельзя расценивать как клинически значимый. У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Один пациент в этом исследовании (перенесший трансплантацию почки и получавший большое количество лекарственных средств, включая циклоспорин) имел 12-кратное увеличение значения AUC суммарного эзетимиба.

Возраст и пол

Розувастатин

Клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых пациентов не отмечалось.

Эзетимиб

Плазменные концентрации суммарного эзетимиба приблизительно в 2 раза выше у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), чем у молодых пациентов (18–45 лет). Степень снижения концентрации ХС-ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов, принимавших эзетимиб. Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (приблизительно на 20 %), чем у мужчин. Степень снижения концентрации ХС-ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб, поэтому коррекция дозы не требуется.

Этнические группы

Розувастатин

AUC и C_{\max} у представителей монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) в 2 раза выше, чем у представителей европеоидной расы. У индийцев средние значения AUC и C_{\max} увеличены приблизительно в 1,3 раза. Популяционный фармакокинетический анализ выявил отсутствие клинически значимых различий в фармакокинетике между группами лиц европеоидной и негроидной рас.

Генетический полиморфизм

Розувастатин

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 и BCRP. У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина в 1,6 и 2,4 раза соответственно по сравнению с носителями генотипов SLC01B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. В настоящее время специфическое генотипирование в клинической практике не применяется, но для пациентов с известным полиморфизмом рекомендуется меньшая суточная доза розувастатина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Роксера Плюс, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая РН-112

Лактоза

Маннитол

Кросповидон, тип А

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Повидон К 30

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Оболочка пленочная:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Триацетин

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Роксера Плюс, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая РН-112

Лактоза

Маннитол

Кросповидон, тип А

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Повидон К 30

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Оболочка пленочная:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Триацетин

Краситель железа оксид красный (Е172)

Роксера Плюс, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая РН-112

Лактоза

Маннитол

Кросповидон, тип А

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Повидон К 30

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Оболочка пленочная:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 92 30

Факс: 8 740 740 92 30

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 56 00 11

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003341)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 4 октября 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

24 июня 2024 г.

Общая характеристика лекарственного препарата Роксера Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.