

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: розувастатин + эзетимиб.

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

Каждая таблетка содержит 10,42 мг розувастатина кальция, что эквивалентно 10 мг розувастатина, и 10 мг эзетимиба.

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

Каждая таблетка содержит 20,84 мг розувастатина кальция, что эквивалентно 20 мг розувастатина, и 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия стеарилфумарат, натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой “AL” на одной стороне и гладкие с другой стороны. Ядро состоит из двух слоев. Один слой светло-розового цвета, второй слой белого цвета.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, гладкие с обеих сторон. Ядро состоит из двух слоев. Один слой светло-розового цвета, второй слой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Супроза Плюс показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет 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

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

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

Режим дозирования

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 Супроза 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 Супроза Плюс в дозировке, соответствующей дозам монокомпонентов в предыдущей схеме лечения. Препарат Супроза Плюс в дозировках 10 мг + 10 мг и 20 мг + 10 мг непригоден для лечения пациентов, которым необходима доза розувастатина 40 мг.

Рекомендованная доза препарата Супроза Плюс – 1 таблетка в сутки.

Одновременное применение с секвестрантами желчных кислот

Препарат Супроза Плюс следует принимать по меньшей мере за 2 ч до или через 4 ч после приема секвестрантов желчных кислот.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Начальная доза розувастатина 5 мг рекомендуется у пациентов в возрасте старше 70 лет. Препарат Супроза Плюс не предназначен для начальной терапии для этой группы пациентов. Начало лечения или коррекция дозы (если это необходимо) должны выполняться только с монокомпонентами, и после определения надлежащих доз возможен переход к применению фиксированной комбинации с соответствующей дозировкой.

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 Супроза Плюс противопоказано у пациентов со средним (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени. Препарат Супроза Плюс противопоказан у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести коррекции дозы розувастатина 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.

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

Раса

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина отмечено увеличение его системной концентрации у представителей монголоидной расы (см. раздел 5.2.). Следует учитывать данный факт при применении комбинации розувастатин + эзетимиб у пациентов монголоидной расы. Рекомендуемая начальная доза розувастатина составляет 5 мг в сутки. Препарат Супроза Плюс не подходит для начальной терапии для данной группы пациентов. Для начала лечения или коррекции дозы следует использовать монокомпонентные препараты.

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная дозировка препарата Супроза Плюс составляет 20 мг + 10 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Рекомендованная начальная суточная доза у пациентов с наличием факторов, предрасполагающих к миопатии, составляет 5 мг розувастатина. Препарат Супроза Плюс не подходит для начальной терапии для данной группы пациентов. Для начала лечения или коррекции дозы следует использовать монокомпонентные препараты.

Сопутствующая терапия

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

сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Супроза Плюс (см. раздел 4.5.).

Дети

Эффективность и безопасность препарата Супроза Плюс у детей и подростков в возрасте до 18 лет еще не установлена. Существующие в настоящий момент данные представлены в разделах 4.8., 5.1. и 5.2., однако на основании этих данных нельзя сформулировать рекомендаций по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат принимают независимо от приема пищи.

Таблетку проглатывают целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к розувастатину, эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- беременность и период грудного вскармливания;
- пациенты женского пола с детородным потенциалом, не использующие эффективные методы контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз неясной этиологии (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 (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести;
- тяжелое нарушение функции почек ($КК < 30$ мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение с циклоспорином.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на скелетные мышцы

О влиянии на скелетную мускулатуру, например, о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях о рабдомиолизе, сообщалось у пациентов, которые получали лечение розувастатином во всех дозах и, в особенности, при применении доз более 20 мг в сутки.

Как и при применении других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, частота развития рабдомиолиза, связанного с розувастатином, при пострегистрационном применении была выше при использовании дозы 40 мг.

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

Если при появлении мышечных симптомов возникает подозрение на миопатию или диагноз подтвержден показателем активности креатинфосфокиназы (КФК), более чем в 10 раз превышающим ВГН, применение препарата и любых других препаратов, которые пациент принимает одновременно, следует немедленно прекратить. Все пациенты, начинающие терапию комбинацией розувастатин + эзетимиб, должны быть проинформированы о риске развития миопатии и о необходимости немедленно сообщать врачу о любой необъяснимой мышечной боли, болезненности мышц, слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой (см. раздел 4.8.).

Миастения

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

Определение активности КФК

Активность КФК не следует измерять после интенсивной физической нагрузки или при наличии возможной альтернативной причины повышения активности КФК, которая может исказить интерпретацию результата. Если исходные показатели КФК достоверно повышены (в 5 раз выше ВГН), то через 5–7 дней следует выполнить контрольное исследование. Если повторное исследование подтверждает исходное повышение активности КФК, лечение не следует начинать.

До лечения

При применении комбинации розувастатин + эзетимиб так же, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза следует соблюдать осторожность. Такие факторы включают:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- анамнез наследственных мышечных заболеваний, в т.ч. семейный;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина (см. разделы 4.2., 4.5.);
- возраст старше 70 лет;
- одновременный прием фибратов.

Следует оценить соотношение риска и пользы и, в случае необходимости терапии комбинацией розувастатин + эзетимиб, проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения. При существенном повышении активности КФК (в 5 раз выше ВГН) лечение начинать не следует.

Во время лечения

Следует немедленно обратиться к врачу при неожиданном появлении мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. При возникновении данных состояний необходимо определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз выше ВГН), или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена менее чем в 5 раз по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за состоянием пациента.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или после приема статинов, в том числе розувастатина. В таких случаях может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммуносупрессивными средствами. Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев развития миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики.

Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. 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 (см. разделы 4.5., 4.8.).

Препарат не должен применяться у пациентов при тяжелых острых состояниях, свидетельствующих о развитии миопатии или предрасполагающих к развитию почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (сепсис, артериальная гипотензия, серьезное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

Влияние на функцию печени

В контролируемых клинических исследованиях с применением комбинации эзетимиба и статина наблюдалось последовательное повышение активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раза выше ВГН).

При одновременном применении эзетимиба с розувастатином следует выполнять обследование функции печени на момент начала лечения и впоследствии при наличии клинических показаний (см. раздел 4.8.).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью применять розувастатин у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих в анамнезе заболевания печени. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови превышает ВГН в 3 раза и более.

Частота серьезных нежелательных явлений со стороны печени, включающих преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз, при пострегистрационном применении была выше при использовании дозы 40 мг розувастатина.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом.

Печеночная недостаточность

Применение комбинации розувастатин + эзетимиб у пациентов с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) противопоказано ввиду отсутствия достаточных клинических данных о влиянии повышенной экспозиции эзетимиба на эту группу пациентов (см. раздел 5.2.).

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг в сутки), сообщалось о развитии канальцевой протеинурии, которая в большинстве случаев была преходящей. Развитие протеинурии не свидетельствовало об остром заболевании почек 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 дозировке 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 с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако снижение риска 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 5,6–6,9 ммоль/л, индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м², гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

В исследовании JUPITER зарегистрированная общая частота сахарного диабета составляла 2,8 % при применении розувастатина и 2,3 % в группе плацебо, преимущественно у пациентов с концентрацией глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях развития интерстициального заболевания легких, которое может проявляться в виде одышки, непродуктивного кашля и ухудшения общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка) (см. раздел 4.8.). При подозрении на интерстициальное заболевание легких необходимо прекратить терапию комбинацией розувастатин + эзетимиб.

Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

При терапии препаратами розувастатина сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) и синдрома Стивенса–Джонсона.

Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных проявлений и осуществлять за ними тщательное наблюдение. Лечение препаратом Супроза Плюс должно быть прекращено при первом появлении кожной сыпи, очагов поражения слизистой оболочки или любых других симптомов повышенной чувствительности со стороны кожи.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у пациентов, получавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы ВИЧ, в комбинации с ритонавиром. Следует оценить пользу гиполипидемического действия розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы ВИЧ и потенциальный риск воздействия повышенных плазменных концентраций розувастатина в начале лечения или 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. и 4.5.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами (кроме фенофибрата) недостаточно изучена (см. раздел 4.5.).

При подозрении на желчекаменную болезнь необходимо провести исследование желчного пузыря, следует прекратить терапию или подобрать альтернативную гиполипидемическую терапию (см. разделы 4.5., 4.8.).

Антикоагулянты

При одновременном применении с варфарином (или другим кумариновым антикоагулянтом) или флуиндионом следует осуществлять регулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5.).

Фузидовая кислота

Комбинация розувастатин + эзетимиб не должна применяться совместно с фузидовой кислотой или в течение 7 дней после применения фузидовой кислоты. Пациенты, регулярно принимающие фузидовую кислоту, должны прекратить терапию статинами. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получающих эту комбинацию (см. раздел 4.5.). Пациент должен немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов мышечной слабости или боли.

Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В случаях, когда применение фузидовой кислоты необходимо, например, при лечении тяжелых инфекций, необходимость совместной терапии препаратом и фузидовой кислотой должно рассматриваться индивидуально и проводиться под тщательным наблюдением врача.

Расовая принадлежность

В ходе фармакокинетических исследований среди представителей монголоидной расы отмечено увеличение концентрации розувастатина в плазме крови по сравнению с показателями, полученными среди пациентов европеоидов (см. разделы 4.2., 5.2.).

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы 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 AUC розувастатина было в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Одновременное применение 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 от 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 максимальной плазменной концентрации ($C_{\max}$) и AUC розувастатина в 2 раза.

Основываясь на данных исследований по специфическому взаимодействию, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия розувастатина с фенофибратом, однако фармакодинамическое взаимодействие исключить нельзя. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, потому что данные агенты могут вызывать миопатию при применении в качестве монотерапии (см. раздел 4.4.).

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 розувастатина на основании ожидаемого увеличения его экспозиции (см. разделы 4.2., 4.4., таблица 1).

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата 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., таблица 1).

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая развитие рабдомиолиза, может быть повышен при одновременном применении статинов с фузидовой кислотой. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический, или фармакокинетический, или совместный) до сих пор не известен. 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 врачом о возможном риске развития желчекаменной болезни и заболеваний желчного пузыря (см. раздел 4.4.).

При подозрении на желчекаменную болезнь у пациента, принимающего фенофибрат и эзетимиб, необходимо провести исследование желчного пузыря и отменить прием препарата.

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

Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами не изучалось.

Фибраты могут увеличивать экскрецию холестерина в желчь, что, в свою очередь, может привести к холелитиазу. В доклинических исследованиях эзетимиб в ряде случаев повышал концентрацию холестерина в желчи, но не у всех видов. 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 алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина

приблизительно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч 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 вызывать развитие почечной недостаточности и нарушать выведение розувастатина с мочой, что повышает риск накопления розувастатина. В ряде случаев совместное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению активности КФК и развитию рабдомиолиза.

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 %. Данное взаимодействие может быть вызвано усилением перистальтики кишечника, связанного 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 у женщин 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 системы 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 и 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 %. Усиливающийся эффект снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при добавлении эзетимиба к колестирамину может быть уменьшен этим 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, 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.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими его экспозицию (см. таблицу 1). Максимальную суточную дозу розувастатина следует корректировать так, чтобы его ожидаемая экспозиция 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 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию к розувастатину (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза/сут, 6 мес.	10 мг 1 раз/сут, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг, 1 раз/сут, 14 дней	5 мг, однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз/сут	10 мг, однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз/сут/дасабувир 400 мг 2 раза/сут, 14 дней	5 мг, однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз/сут, 11 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз/сут, 7 дней	5 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг + ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 17 сут	20 мг 1 раз/сут, 7 сут	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел (в нагрузочной дозе 300 мг, затем 75 мг через 24 ч)	20 мг, однократно	Увеличение в 2 раза
Клопидогрел (в нагрузочной дозе 300 мг, затем 75 мг 1 раз/сут, 7 дней)	40 мг, 1 раз/сут	Увеличение в 2 раза Увеличение в 1,4 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг, однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз/сут, 10 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг + ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза

Режим сопутствующей терапии	Режим приема	Изменение AUC
	розувастатина	розувастатина*
Типранавир 500 мг + ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 11 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедазон 400 мг 2 раза/сут	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 5 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Фосампренавир 700 мг + ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 8 дней	10 мг, однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 сут	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза/сут, 5 дней	10 мг, однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза/сут, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз/сут, 7 дней	20 мг, однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг, однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут, 11 дней	80 мг, однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	80 мг, однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза/сут, 14 дней	20 мг, однократно	Снижение на 47%

* Данные приведены в виде кратного изменения и отражают простое соотношение между одновременным применением и применением только розувастатина. Данные, приведенные в виде выраженного в % изменения, отражают выраженную в % разницу в сравнении с применением только розувастатина.

** Было выполнено несколько исследований взаимодействия с использованием различных доз розувастатина, таблица демонстрирует наиболее значимое отношение.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение комбинации розувастатин + эзетимиб противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.), Женщины и девушки с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Клинические данные по применению эзетимиба при беременности отсутствуют.

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

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата при беременности. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациентка предупреждена о потенциальном риске для плода.

Лактация

Исследования на животных показали, что эзетимиб и розувастатин были обнаружены в молоке крыс. Данные о том, выделяется ли эзетимиб в грудное молоко, отсутствуют.

При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, принимая во внимание возможность развития нежелательных явлений у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Фертильность

Клинические данные о влиянии эзетимиба или розувастатина на фертильность человека отсутствуют.

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

Ввиду вероятности появления головокружения при приеме комбинации розувастатин + эзетимиб необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

В клинических исследованиях продолжительностью 112 недель эзетимиб в дозировке 10 мг в сутки применялся в качестве монотерапии у 2396 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 развития нежелательных реакций при использовании эзетимиба и плацебо была одинаковой. Аналогичным образом частота прекращения терапии вследствие развития нежелательных реакций при применении эзетимиба и плацебо была сопоставимой.

Нежелательные реакции, наблюдаемые при терапии розувастатином, как правило, являются слабовыраженными и временными. Менее 4 % пациентов, получавших розувастатин в контролируемых клинических исследованиях, досрочно прекратили участие вследствие развития нежелательных реакций.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных явлений представлена в соответствии со следующим правилом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Тромбоцитопения ²
	Частота неизвестна	Тромбоцитопения ⁵
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек ²
	Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности (включая сыпь, крапивницу, анафилаксию и ангионевротический отек) ⁵
Эндокринные нарушения	Часто	Сахарный диабет ^{1,2}
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Снижение аппетита ³
Психические нарушения	Частота неизвестна	Депрессия ^{2,5}
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль ^{2,4} , головокружение ²
	Нечасто	Парестезия ⁴
	Очень редко	Полинейропатия ² , амнезия ²
	Частота неизвестна	Периферическая нейропатия ² , нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения) ² , головокружение ⁵ , парестезия ⁵ , миастения гравис ²
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Глазная миастения ²
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы» ³ , артериальная гипертензия ³
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Кашель ³
	Частота неизвестна	Кашель ² , одышка ^{2,5}
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Запор ² , тошнота ² , боль в животе ^{2,3} , диарея ³ , метеоризм ³
	Нечасто	Диспепсия ³ , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ³ , тошнота ³ , сухость во рту ⁴ , гастрит ⁴
	Редко	Панкреатит ²

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	Частота неизвестна	Диарея ² , панкреатит ⁵ , запор ⁵
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Повышение активности «печеночных» трансаминаз ²
	Очень редко	Желтуха ² , гепатит ²
	Частота неизвестна	Гепатит ⁵ , желчнокаменная болезнь ⁵ , холецистит ⁵
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожный зуд ^{2,4} , кожная сыпь ^{2,4} , крапивница ^{2,4}
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса–Джонсона ² , мультиформная эритема ⁵ , лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) ²
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия ^{2,4}
	Нечасто	Артралгия ³ , мышечные спазмы ³ , боль в шее ³ , боль в спине ⁴ , мышечная слабость ⁴ , боль в конечностях ⁴
	Редко	Миопатия (включая миозит) ² , рабдомиолиз ² , волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы
	Очень редко	Артралгия ²
	Частота неизвестна	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия ² , поражения сухожилий, иногда осложненные разрывом ² , миалгия ⁵ , миопатия/рабдомиолиз ⁵
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Гематурия ²
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Гинекомастия ²
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения ² , утомляемость ³
	Нечасто	Боль в груди ³ , боль ³ , астения ⁴ , периферический отек ⁴
	Частота неизвестна	Отек ² , астения ⁵
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и (или) аспартатаминотрансферазы (АСТ) ⁴
	Нечасто	Повышение активности АЛТ и (или) АСТ ³ , повышение активности КФК в плазме крови ³ , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы ³ , отклонение от

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
		нормы показателей функциональных проб печени ³

¹ – для розувастатина частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак > 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышение концентрации триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе);

² – профиль нежелательных реакций, наблюдаемых при терапии розувастатином, основан на данных клинических исследований и (или) обширном опыте пострегистрационного применения;

³ – монотерапия эзетимибом. Нежелательные реакции наблюдались у пациентов, получавших эзетимиб (n = 2396), чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (n = 1159);

⁴ – эзетимиб, принимаемый в сочетании со статинами. Нежелательные реакции наблюдались у пациентов, принимавших эзетимиб в сочетании со статинами (n = 11308), чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию статинами (n = 9361);

⁵ – дополнительные нежелательные реакции на эзетимиб, указание в отчете о пострегистрационном применении. В связи с тем, что данные нежелательные реакции были выявлены с помощью полученных спонтанных сообщений, истинная частота их развития неизвестна и не поддается оценке.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась преимущественно канальцевая протеинурия, выявляемая при помощи индикаторных полосок. Изменение содержания белка в моче (от полного отсутствия или следов до показателя ++ и более) отмечалось в любой период лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших дозы 10 и 20 мг, и примерно у 3 % пациентов, получавших дозу 40 мг. При применении дозы 20 мг отмечалось незначительное увеличение концентрации белка в моче (от полного отсутствия или следов до показателя +).

В большинстве случаев протеинурия становится менее выраженной или разрешается спонтанно при продолжении терапии. Анализ данных клинических исследований и опыт пострегистрационного применения препарата до настоящего времени не выявил наличие причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших розувастатин, отмечались случаи развития гематурии, и, согласно данным клинических исследований, она развивалась редко.

Влияние на скелетные мышцы

Влияние на скелетные мышцы, например, развитие миалгии, миопатии (в том числе миоцита) и в редких случаях рабдомиолиза отмечалось у пациентов, получавших розувастатин в любых дозах и особенно в дозах более 20 мг.

У пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение активности КФК, которое в большинстве случаев было слабовыраженным, бессимптомным и временным. При увеличении концентрации КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) прием препарата следует прекратить (см. раздел 4.4.).

Влияние на функцию печени

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение активности трансаминаз, которое в большинстве случаев было слабовыраженным, бессимптомным и временным.

Зарегистрированная частота развития рабдомиолиза, серьезных почечных и печеночных нарушениях (включающих преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была более высокой при дозировке 40 мг.

При применении некоторых статинов наблюдаются следующие нежелательные реакции:

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

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

В контролируемых клинических исследованиях по оценке монотерапии частота клинически значимого повышения активности трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ и/или АСТ) не менее чем в 3 раза по сравнению с ВГН при последовательных измерениях была аналогичной при применении эзетимиба (0,5 %) и плацебо (0,3 %). В исследованиях комбинированной терапии частота указанного явления составляла 1,3 % у пациентов, получавших эзетимиб в сочетании со статином, и 0,4 % у пациентов, получавших монотерапию статином. Такое повышение, как правило, носило бессимптомный характер, не сопровождалось холестазом и нормализовалось после прекращения терапии или при продолжении лечения (см. раздел 4.4.). В клинических исследованиях повышение активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН было зарегистрировано у 4 из 1674 пациентов (0,2%), получавших монотерапию эзетимибом, и у 1 из 786 пациентов (0,1%), получавших плацебо, а также у 1 из 917 пациентов (0,1%), получавших эзетимиб со статином, и у 4 из 929 пациентов (0,4%), получавших монотерапию статином. Частота развития миопатии или рабдомиолиза, связанных с приемом эзетимиба, не превышала таковую в соответствующей контрольной группе, получавшей плацебо или монотерапию статином (см. раздел 4.4.).

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Розувастатин

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не меняются. В случае передозировки необходимо проводить контроль показателей функции печени и активности КФК. Гемодиализ неэффективен.

Эзетимиб

В клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности применения эзетимиба в дозировке 50 мг в сутки у 15 здоровых добровольцев в течение 14 дней или в дозировке 40 мг в сутки у 18 пациентов с первичной гиперхолестеринемией в течение 56 дней была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки эзетимибом, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных реакций, а в случае их возникновения нежелательные явления не были серьезными.

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

В случае передозировки розувастатином необходимо проводить контроль показателей функции печени и активности КФК. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10BA06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Розувастатин + эзетимиб

ХС поступает в плазму крови в результате всасывания в кишечнике и эндогенного синтеза. Препарат Супроза 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, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина В (АпоВ), триглицеридов (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 ХС-ЛПВП путем двойного ингибирования, как абсорбции, так и синтеза ХС.

Розувастатин

Розувастатин является гиполипидемическим средством из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (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, АпоВ, снижает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП, ХС-не-ЛПВП/ХС-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина А1 (АпоА-I), повышает концентрации ХС-ЛПВП и АпоА-I.

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 Ia и Ib по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	N	ХС- ЛПНП	Общий ХМ	ХС- ЛПВП	ТГ	ХС-не- ЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0

5	17	-42	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

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

У пациентов с 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 холестерина 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 снижаются 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 абсорбции ХС определялась в серии доклинических исследований. Эзетимиб продемонстрировал способность ингибировать абсорбцию ^{14}C -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 ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом в анамнезе.

В контролируемых клинических исследованиях эзетимиб (в монотерапии или в сочетании со статином) значительно снижал концентрацию ОХС, ХС-ЛПНП, АпоВ 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 Е, на протромбиновое время и, в отличие от других типов гиполипидемических средств, не нарушал выработку стероидных гормонов в коре надпочечников.

Клиническая эффективность

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/Клиническая эффективность и безопасность

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 значимое большее снижение концентрации ОХС, ХС-не-ЛПВП и АпоВ, 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 липид-модифицирующей 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 недели составило: -34,28 % для группы P40/Э10, -26,90 % для группы P20/Э10 и -14,62 % для группы P40. Было продемонстрировано преимущество ФКД (P40/Э10 или P20/Э10) по сравнению с P40 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 P10/Э10 и -21,82 % для группы P20.

Клинически значимое снижение ХС-ЛПНП в группе P10/Э10 наблюдалось, даже несмотря на то, что не могло быть продемонстрировано статистическое преимущество P10/Э10 по сравнению с P20 (средняя разница наименьших квадратов -5,20 %; p = 0,306).

После исключения данных одного выбывшего участника в группе P10/Э10 разница в процентном изменении ХС-ЛПНП между группами лечения была статистически

значимой в группе очень высокого риска (разница средних значений наименьших квадратов: P10/Э10 по сравнению с P20: -8,84 %; $p = 0,026$).

Общие результаты безопасности, полученные у пациентов со всеми тремя дозами препарата розувастатин + эзетимиб, 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 ишемической болезнью сердца, 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 эзетимибом в дозировке 10 мг в сутки + статин ($n = 78$), 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 эзетимибом + статин, в то время как концентрация ХС-ЛПНП повторно повышалась через 12 недель в группе, получавшей лечение двойной дозой статина.

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 розувастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг.

Абсорбция

Розувастатин

$C_{\max}$ розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 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 ч для эзетимиба-глюкуронида и через 4–12 ч 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). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10–20 % и 80–90 % соответственно от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч.

Элиминация

Розувастатин

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник, оставшаяся часть – почками. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 19 ч, 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 ОАТР-С, 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 % – через почки. Через 48 ч радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Линейность (нелинейность)

Системное воздействие розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

Отсутствуют изменения фармакокинетических параметров при ежедневном приеме.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Печеночная недостаточность

Розувастатин

У пациентов с оценкой в 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина; у пациентов с оценкой в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечено удлинение $T_{1/2}$ 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 легкой степенью печеночной недостаточности (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 умеренной степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется.

Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности (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 выше в 3 раза, а N-дисметилрозувастатина – в 9 раз, чем у здоровых добровольцев. 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/ $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела) 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.

Дополнительный 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 воздействия 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 пожилых и более молодых пациентов, принимавших эзетимиб. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы проводить 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 среднее значение AUC и C_{max} увеличено приблизительно в 1,3 раза.

Популяционный фармакокинетический анализ выявил отсутствие клинически значимых различий в фармакокинетике между группами лиц европеоидной и негроидной рас.

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 AUC розувастатина в 1,6 и 2,4 раза соответственно по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 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

крахмал прежелатинизированный

целлюлоза микрокристаллическая

меглюмин

кальция гидрофосфата дигидрат

кросповидон

кремния диоксид коллоидный безводный

натрия стеарилфумарат

маннитол

бутилгидроксанизол (Е 320)

натрия лаурилсульфат

кроскармеллоза натрия

повидон К-30

краситель железа оксид красный (Е 172)

магния стеарат

гипромеллоза 2910 (Е 464)

титана диоксид (Е 171)

макрогол (Е 1521)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (пачке картонной) для того, чтобы защитить от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из материала трехслойного комбинированного из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида (ОПА/Алю/ПВХ) фольги и фольги алюминиевой. По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Эбботт Продактс Оперейшнз ЭйДжи

4123 Альшвиль, Хегенхаймерматтвег, 127.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 А, стр. 1.

тел.: +7 (495) 258 42 80

факс: +7 (495) 258 42 81

abbott-russia@abbott.com

Республика Казахстан

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 г. Алматы, ул. Ходжанова д.92, офис 90.

тел.: +7 727 2447544

факс: +7 727 2447644

pv.kazakhstan@abbott.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21289
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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