

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, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 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 показан к применению у взрослых 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

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

Лица пожилого возраста

Рекомендуемая начальная доза розувастатина пациентам пожилого возраста 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 почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

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) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение значения площади под 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 составляет 20 мг + 10 мг 1 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 Роксера Плюс у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от 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 или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных 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 (см. разделы 4.2., 5.2.).
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Предрасположенность к развитию миотоксических осложнений.
- Одновременный прием циклоспорина.
- При одновременном назначении с фенофибратом необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенных препаратов.
- Беременность, период грудного вскармливания, применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции (см. раздел 4.6.).

Для дозировки 40 мг + 10 мг

- Наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза:
 - почечная недостаточность средней степени тяжести (КК < 60 мл/мин);
 - гипотиреоз;
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
 - 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять препарат при следующих состояниях: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное назначение с фибратами (см. раздел 5.2.); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные приступы; нарушение функции почек легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин) (для дозировки 40 мг + 10 мг); одновременный прием непрямых антикоагулянтов (включая варфарин и флуиндион). При одновременном приеме эзетимиба с фенофибратом следует внимательно ознакомиться с инструкцией по применению дополнительно назначаемого препарата и учитывать возможный риск развития заболеваний желчного пузыря.

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии.

Пациенты с нарушением функции печени

Розувастатин

Данные или опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. раздел 5.2.).

Эзетимиб

Поскольку последствия увеличенного значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, его применение не рекомендовано пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. разделы 4.3., 5.2.).

В контролируемых клинических исследованиях с одновременным применением препарата эзетимиба и статина у пациентов наблюдались последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН), в связи с чем контроль функции печени следует проводить до начала терапии и через 3 месяца после ее начала (см. пункт «Функция печени»).

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 18144 пациентов с ИБС были рандомизированы и принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг+10 мг ежедневно (n = 9067) или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (n = 9077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5% в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3% в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. раздел 4.8.).

В контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН) составила 0,7% в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и 0,6% в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

Почечные эффекты

У пациентов, получавших более высокие дозы розувастатина (в основном, 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Влияние на скелетную ткань

Розувастатин

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.

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.

Эзетимиб

В клинических исследованиях частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением эзетимиба, не превышала таковую в сравнении с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапии статином), однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других липидснижающих средств. В клинических исследованиях частота повышения активности КФК (более чем в 10 раз превышающая ВГН) составила 0,2 % в группе эзетимиба в сравнении с 0,1 % в группе плацебо и 0,1 % в группе одновременного применения эзетимиба и статина в сравнении с 0,4 % в группе монотерапии статином.

В пострегистрационном периоде применения эзетимиба были получены сообщения о случаях развития миопатии и рабдомиолиза независимо от причины их развития. Большинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины до начала приема эзетимиба. Тем не менее, очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при его применении в монотерапии и при одновременном применении с препаратами, применение которых, как известно, ассоциировано с повышенным риском развития рабдомиолиза.

Все пациенты, которым назначается эзетимиб, должны быть предупреждены о риске развития миопатии и рабдомиолиза и должны сообщать врачу о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости. Если миопатия диагностирована или подозревается, применение эзетимиба и любого статина, принимаемого одновременно с эзетимибом, должно быть немедленно прекращено. Наличие данных симптомов и повышение активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) указывает на развитие миопатии.

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 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 10 000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек (см. раздел 4.8.).

В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) ежедневно, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

Определение активности КФК в плазме крови

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. Не следует начинать терапию, если

результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую сывороточную активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами (кроме фенофибрата) не установлена. Одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Фенофибрат

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с эзетимибом, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, необходимо провести исследования желчного пузыря и назначить альтернативную липидснижающую терапию (см. раздел 4.8. и инструкцию по применению фенофибрата).

Циклоспорин

При назначении эзетимиба пациентам, принимающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. Необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови при одновременном его применении с эзетимибом (см. раздел 4.5.).

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении эзетимиба с непрямыми антикоагулянтами, включая варфарин или флуиндион, необходимо контролировать показатели международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5.).

До начала терапии

При применении розувастатина, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза следует соблюдать осторожность, необходимо рассмотреть соотношение пользы и возможного риска терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

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 розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при условии тщательного медицинского наблюдения. Рутинный контроль сывороточной активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечались очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами, в том числе розувастатином. Клинически ИОНМ характеризуется стойкой слабостью проксимальных мышц и повышением показателей сывороточной активности КФК, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

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 (≥ 1 г в сутки), азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками. При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно взвешено соотношение пользы и возможного риска при одновременном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Прием розувастатина в дозе 40 мг с фибратами противопоказан (см. разделы 4.3., 4.5.). Через 2–4 недели после начала лечения и (или) при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного объема (при необходимости требуется коррекция дозы).

Функция печени

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Прием розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома необходимо провести лечение основного заболевания до начала применения розувастатина.

Сахарный диабет

У пациентов с концентрацией глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить терапию статинами.

Этнические особенности

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный 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

Розувастатин

Влияние одновременно применяемых препаратов на розувастатин

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 плазменной концентрации розувастатина и повышению риска развития миопатии (см. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Циклоспорин

При одновременном применении комбинации розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина было в среднем в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, одновременно получающим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременное применение этих препаратов не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение с ингибиторами протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к 3-кратному и 7-кратному увеличению AUC и максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) розувастатина соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения уровня его экспозиции (см. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к повышению показателей $C_{\max}$ и AUC розувастатина в 2 раза (см. раздел 4.4.).

На основании данных исследований специфического взаимодействия, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия розувастатина с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота/витамин PP) в липидснижающих дозах (≥ 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 вызывать миопатию при применении в монотерапии. Прием розувастатина в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы 4.3., 4.4.).

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов в форме суспензии, содержащей магния и (или) алюминия гидроксид, приводило к снижению плазменной концентрации розувастатина приблизительно на 50 %. Данный эффект был выражен слабее, если антациды применялись через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и $C_{\max}$ розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты 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 слабым 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).

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. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина составляет 5 мг 1 раз в сутки. 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 ритонавир + атазанавир – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза). Коррекция начальной дозы розувастатина не требуется, если ожидается увеличение экспозиции менее чем в 2 раза, однако, при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг следует соблюдать осторожность.

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

Режим дозирования сопутствующей терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза		
Софосбувир 400 мг /велпатасвир 100 мг /воксилапревир 100 мг + воксилапревир 100 мг 1 раз в сутки 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин от 75-200 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
Роксдаустат 200 мг 4 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 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 /дасабувир 400 мг 2 раза в сутки	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаседениб 100 мг 1 раз в сутки 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 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 однократно	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
Капматиниб 400 мг 2 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Тафамидис 61 мг 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки с 3-го по 9-й день	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 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 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 AUC 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.

Влияние применения розувастатина на одновременно применяемые препараты

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 другими противосвертывающими средствами кумаринового ряда), может приводить к повышению МНО. Отмена розувастатина или уменьшение его дозы может приводить к снижению МНО. В таких случаях рекомендуется проводить регулярный контроль МНО.

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.

Прочие лекарственные препараты

Дигоксин

На основании результатов специфических исследований взаимодействию не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота

Исследования лекарственного взаимодействия розувастатина с фузидовой кислотой не проводились. Риск развития миопатии, включая развитие рабдомиолиза, может быть повышен при одновременном проведении системной терапии статинами и фузидовой кислотой. Механизм данного взаимодействия (или фармакодинамический, или фармакокинетический, или совместный) пока не изучен. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получающих данную комбинацию.

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение розувастатином следует прекратить на период приема фузидовой кислоты.

Эзетимиб

Изоферменты системы цитохрома P450

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Не наблюдалось каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эзетимибом и другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися под действием изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 или N-ацетилтрансферазой.

Другие лекарственные препараты

При одновременном применении эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и

левоноргестрела), глипизид, толбутамид, мидазолам. Одновременное применение циметидина и эзетимиба не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба.

Антациды

Одновременное прием антацидов снижает скорость абсорбции эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости абсорбции не рассматривается как клинически значимое.

Колестирамин

Одновременный прием колестирамина уменьшает среднее значение AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-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.

Циклоспорин

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раза) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 13,2 мл/мин/1,73 м²) после трансплантации почки, при приеме комплексной терапии, включающей циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, получавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7-й день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15 % (от снижения на 10 % до повышения на 51 %) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, получивших циклоспорин в монотерапии однократно в дозе 100 мг (см. раздел 4.4.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях (см. раздел 4.8.). Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение холестерина с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию холестерина в желчи. Хотя значение этих данных для человека пока неизвестно, одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.

Одновременное применение фенофибрата или гемфиброзила с эзетимибом повышает концентрацию суммарного эзетимиба (приблизительно в 1,5 и 1,7 раз соответственно) однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Статины

При одновременном приеме эзетимиба с аторвастатином, ловастатином, правастатином, симвастатином, флувастатином и розувастатином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Непрямые антикоагулянты

Сопутствующее применение эзетимиба в дозе 10 мг 1 раз в сутки и варфарина не оказывало значимого воздействия на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о повышении МНО у пациентов, принимавших эзетимиб

одновременно с варфарином или флуиндионом. Данные пациенты также принимали другие лекарственные средства (см. раздел 4.4.).

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

Розувастатин

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.

Эзетимиб

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 и 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 о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию 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.

Розувастатин

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Менее 4 % пациентов, принимавших

розувастатин, досрочно завершили участие в исследовании по причине развития нежелательных реакций.

Эзетимиб

В клинических исследованиях продолжительностью до 112 недель, в которых пациенты принимали эзетимиб в дозе 10 мг в сутки в монотерапии (n = 2 396) одновременно со статином (n = 11 308) или одновременно с фенофибратом (n = 185), эзетимиб показал хорошую переносимость. Нежелательные реакции обычно были легкими и преходящими. Общая частота нежелательных реакций и частота случаев отмены лечения в связи с развитием нежелательных реакций при приеме эзетимиба были сопоставимы с данными показателями при приеме плацебо.

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).

Таблица 2. Нежелательные реакции

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 нарушения	Сахарный диабет	Часто ^{1,2}	-
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	Частота	-

	нейропатия	неизвестна ²	
	Нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения)	Частота неизвестна ²	-
	Парестезия	-	Нечасто ⁴
	Миастения гравис	Частота неизвестна ²	-
Нарушения со стороны органа зрения	Глазная миастения	Частота неизвестна ²	-
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»	-	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор	Часто ²	Частота неизвестна ⁵
	Тошнота	Часто ²	Нечасто ³
	Боль в животе	Часто ²	Часто ^{3,4}
	Метеоризм	-	Часто ³
	Диспепсия	-	Нечасто ³
	Гастроэзофагеальный рефлюкс	-	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	-
	Желтуха	Очень редко ²	-
	Гепатит	Очень редко ²	Частота неизвестна ⁵

	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 ²	-
	Лихеноидная лекарственная сыпь	Частота неизвестна ²	-
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия	Часто ²	Часто ⁴
	Миозит	Редко ²	-
	Миопатия/рабдомиолиз	Редко ²	Частота неизвестна ⁵ (см. раздел 4.4.)
	Артралгия	Очень редко ²	Нечасто ³
	Мышечные спазмы ³	-	Нечасто ³
	Боль в шее	-	Нечасто ³
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ)	Частота неизвестна ²	-
	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия	Частота неизвестна ²	-
	Боль в спине	-	Нечасто ⁴
	Мышечная слабость	-	Нечасто ⁴
	Боль в конечностях	-	Нечасто ⁴
	Волчаночноподобный синдром	Редко ²	-
	Разрыв мышцы	Редко ²	-
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
	Повышенная утомляемость	-	Часто ³
	Боль в груди	-	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	-	Нечасто ³ Часто ⁴
	Повышение активности КФК в плазме крови	-	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 триглицеридов (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 = 2 396) в сравнении с плацебо (n = 1 159).

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 без указания причинно-следственной связи. 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

Розувастатин

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов, получавших терапию розувастатином, при анализе мочи с помощью тест-полосок выявлялось наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа, которая выявлялась при помощи тест-полосок. Изменения количества содержания белка в моче (от полного отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших 10–20 мг розувастатина, и у приблизительно 3 % пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. Обзор результатов клинических исследований и пострегистрационного опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек. У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия, результаты клинических исследований показывают, что данное явление возникает редко.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

Нарушения со стороны скелетных мышц (миалгия, миопатия (включая миозит) и в редких случаях рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее) были зарегистрированы у пациентов при применении розувастатин во всех дозах, особенно при применении доз, превышающих 20 мг.

При приеме розувастатина наблюдалось дозозависимое повышение активности КФК в плазме крови. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. 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

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 незначительными, бессимптомными и кратковременными.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

- сексуальная дисфункция;
- исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении розувастатина (см. раздел 4.4.).

Частота сообщений о случаях рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (преимущественно связанных с повышением активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови) была больше на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг.

Эзетимиб

В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании длительностью до 1 года с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота последовательных клинически значимых повышений (более чем в 3 раза выше ВГН) активности «печеночных» трансаминаз сыворотки крови составила 4,5 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 2,7 % в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом. Частота холецистэктомии составила 0,6 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7 % в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом (см. раздел 4.4.). Не наблюдалось повышения активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) ни в одной из групп лечения в данном исследовании.

Пациенты с ИБС

В клиническом исследовании IMPROVE-IT (исследовании снижения риска развития сердечно-сосудистых событий) 18 144 пациентов с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг+10 мг (n = 9 067; из которых 6 % пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг+10 мг) или симвастатин в дозе 40 мг (n = 9 077; из которых 27 % пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг). Профиль безопасности препаратов в двух группах был сходным за весь период наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных реакций составила 10,6 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 10,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин. 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 мышечная боль, сопровождающаяся 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 10 000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек. Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3 % в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. раздел 4.4.). Нежелательные реакции со стороны желчного пузыря наблюдались у 3,1 % пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб и 3,5 % пациентов, принимавших симвастатин. Частота госпитализации пациентов с холецистэктомией была 1,5 % в обеих группах. Рак (определялся как любое новое злокачественное новообразование) диагностировался в течение исследования у 9,4 % пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 9,5 % пациентов, принимавших симвастатин.

Пациенты с хронической болезнью почек

В клиническом исследовании SHARP (исследование кардио- и нефропротективного действия) с участием 4 650 пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и 4 620 пациентов, принимавших плацебо, профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 4,9 года). В данном клиническом исследовании регистрировались только серьезные нежелательные реакции и прекращение приема препарата по причине развития нежелательных реакций. Частота прекращения приема препарата была сопоставима в обеих группах (10,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9,8 % в группе пациентов, принимавших плацебо). Частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо. Последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) наблюдалось у 0,7 % пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и у 0,6 % пациентов, принимавших плацебо. В данном клиническом исследовании не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты таких нежелательных реакций, как злокачественные новообразования (9,4 % в группе

пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 9,5 % в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

Дети и подростки от 6 до 17 лет

В контролируемом клиническом исследовании длительностью 12 недель с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет с гетерозиготной семейной или не семейной гиперхолестеринемией (n = 138) профиль безопасности и переносимости эзетимиба был сопоставим с профилем у взрослых пациентов, получавших эзетимиб. В контролируемом клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n = 248), принимавших комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином, профиль безопасности и переносимости был сопоставим с профилем безопасности у взрослых пациентов, получавших комбинированное лечение эзетимибом и симвастатином.

Лабораторные показатели

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

Частота возникновения клинически значимого повышения активности КФК (в 10 и более раз выше ВГН) у пациентов, принимавших эзетимиб в монотерапии, была схожей с данным показателем у пациентов, принимавших плацебо или статины в монотерапии.

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

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 Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

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

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21 92 86

Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Розувастатин

Специфического лечения при передозировке розувастатина не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и сывороточной активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Эзетимиб

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

В клинических исследованиях применения эзетимиба у 15 здоровых добровольцев в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, у 18 пациентов с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней или у 27 пациентов с гомозиготной сидостеролемией в дозе 40мг в сутки в течение 26 недель, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10BA06.

Механизм действия

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 3. 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 ^{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 ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе.

В контролируемых клинических исследованиях эзетимиб (в монотерапии или в сочетании со статином) значительно 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 Е, 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 выраженно, 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 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 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 + 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 комбинацией эзетимиб + статин, в то время как концентрация ХС-ЛПНП повторно повышалась через 12 недель в группе, получавшей лечение двойной дозой статина.

Дети

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 эзетимиб-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 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 % – 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 пациентов

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 ($\text{КК} < 30$ 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 ($n = 8$; $\text{СКФ} < 30$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) 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

Ядро

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 желтый (E172)

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

Ядро

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)

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

Ядро

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 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание 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 утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной 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

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной 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

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Телефон: +7 (727) 311 08 09

Адрес электронной почты: info.kz@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
Телефон: +374 11 560011
Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика
Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Телефон: +996 (312) 66 22 50
Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003341)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Роксера Плюс доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.