

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зенон, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Зенон, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Зенон, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: розувастатин + эзетимиб.

Зенон, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция – 10,4 мг) и 10 мг эзетимиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Зенон, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция – 20,8 мг) и 10 мг эзетимиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Зенон, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция – 41,6 мг) и 10 мг эзетимиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Зенон, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Зенон, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета.

Зенон, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Первичная гиперхолестеринемия/гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Препарат Зенон показан к применению у взрослых пациентов 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

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

Препарат Зенон 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 Зенон 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 Зенон в дозировке, соответствующей дозам монокомпонентов в предыдущей схеме лечения.

Рекомендованная доза препарата Зенон – 1 таблетка в сутки.

Особые группы пациентов

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 Зенон 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 Зенон противопоказан у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

Пациенты с почечной недостаточностью

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.

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

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

Лица пожилого возраста

Начальная доза розувастатина 5 мг рекомендуется у пациентов в возрасте старше 70 лет. Препарат Зенон не подходит 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.

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 Зенон не подходит для начальной терапии для данной группы пациентов. Для начала лечения или коррекции дозы следует использовать монокомпонентные препараты. Применение препарата Зенон в дозировке 40 мг + 10 мг у представителей монголоидной расы противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с определенным генотипом (генетический полиморфизм)

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (площадь под кривой «концентрация – время» [AUC]) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов–носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Зенон составляет 20 мг + 10 мг 1 раз в сутки (см. разделы 4.4., 4.5., 5.2.).

Пациенты с предрасположенностью к миопатии

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

Применение препарата Зенон 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 белков-переносчиков (например, OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Зенон с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4., 4.5.). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или при необходимости временного прекращения приема препарата Зенон. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует ознакомиться с инструкцией по применению препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Зенон, оценить соотношение «польза – риск» сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Зенон (см. раздел 4.5.).

Препарат Зенон следует принимать по меньшей мере за 2 ч до или не ранее чем через 4 ч после приема секвестрантов желчных кислот.

Дети

Применение препарата Зенон у детей и подростков в возрасте младше 18 лет противопоказано из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности (см. раздел 4.3.).

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 препарата, перечисленных в разделе 6.1.;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности трансаминаз и любое повышение активности 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 (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) степени тяжести;
- нарушение функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин);
- миопатия;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- одновременное применение с циклоспорином;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие эффективных методов контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- дети и подростки в возрасте младше 18 лет (недостаточно данных о безопасности и эффективности).

Для дозировки 40 мг + 10 мг

Прием препарата в дозе 40 мг + 10 мг противопоказан пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза:

- нарушение функции почек средней степени тяжести (КК <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных 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

С осторожностью

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза: нарушения функции почек; гипотиреоз; личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 70 лет; состояния, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное применение с фибратами, антикоагулянтами непрямого действия (включая варфарин и флуиндион); заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемые судороги; для дозировки 40 мг + 10 мг - нарушение функции почек легкой степени тяжести (КК >60 мл/мин).

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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 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 до начала приема эзетимиба. 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 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.).

Определение активности КФК

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивной физической нагрузки или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. Если исходная активность КФК существенно повышена (более чем в 5 раз превышает ВГН), то через 5–7 дней следует выполнить контрольное измерение. Не следует начинать терапию, если повторное измерение подтверждает исходное повышение активности КФК (более чем в 5 раз превышает ВГН).

До начала терапии

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 (см. подраздел «С осторожностью»). У таких пациентов следует оценить соотношение «польза – риск» и, в случае необходимости терапии комбинацией розувастатин + эзетимиб, проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения. При существенном повышении активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН) лечение начинать не следует.

Во время лечения

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу при неожиданном появлении мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. При возникновении таких состояний необходимо определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН), или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК повышена 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 систем, 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, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), 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 «польза – риск» при одновременном применении комбинации розувастатин + эзетимиб и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Прием комбинации розувастатин + эзетимиб в дозировке 40 мг + 10 мг с фибратами противопоказан (см. разделы 4.3., 4.5., 4.8.).

Риск развития миопатии и/или рабдомиолиза может быть повышен при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, розувастатина) и даптомицина (см. раздел 4.5.). Следует рассмотреть возможность временной отмены препарата Зенон у пациентов, принимающих даптомицин, если только преимущества одновременного применения не превышают риск. Если совместного применения нельзя избежать, уровни КФК следует измерять 2–3 раза в неделю, и пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет любых признаков или симптомов, которые могут свидетельствовать о миопатии.

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 раза и больше ВГН).

При одновременном применении эзетимиба с розувастатином следует выполнять контроль функции печени в начале лечения и далее 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 (см. подраздел «С осторожностью»). 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. Такая протеинурия не свидетельствовала 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.

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

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 препаратом Зенон сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) и синдрома Стивенса–Джонсона. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных проявлений и осуществлять за ними тщательное наблюдение. Лечение препаратом Зенон должно быть прекращено при первом появлении кожной сыпи, очагов поражения слизистой оболочки или любых других симптомов повышенной чувствительности со стороны кожи.

Миастения гравис

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). Применение препарата Зенон следует прекратить в случае возникновения или утяжеления симптомов миастении. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы.

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., 4.5.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами, кроме фенофибрата, недостаточно изучена (см. разделы 4.3., 4.5.).

Одновременное применение эзетимиба с фибратами, за исключением фенофибрата, не рекомендуется.

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с препаратом Зенон, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие этих заболеваний у пациента, необходимо провести исследование желчного пузыря и назначить 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. подраздел «С осторожностью», 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 должна 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., 4.3., 5.2.).

Дети

Применение препарата Зенон у детей и подростков в возрасте младше 18 лет противопоказано из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности (см. разделы 4.2., 4.3.).

Вспомогательные вещества

Препарат Зенон содержит лактозу. У пациентов с редкими врожденными заболеваниями, сопровождающимися непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией применение препарата противопоказано.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 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 7,1 раз выше, чем у здоровых добровольцев (см. таблицу № 1). Одновременное применение этих лекарственных средств не влияет на плазменные концентрации циклоспорина.

Эзетимиб

Циклоспорин

В исследовании с участием 8 пациентов с трансплантацией почки в анамнезе и КК >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 (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 % (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.

Нерекомендуемые комбинации

Розувастатин

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к повышению максимальной 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 и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (не менее 1 г в сутки) 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.). Одновременное применение препарата Зенон в дозировке 40 мг + 10 мг с фибратами противопоказано.

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (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 раза 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 белков-транспортёров, 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

Фибраты могут увеличивать выделение холестерина (ХС) в желчь, что может привести к развитию желчнокаменной болезни. В доклинических исследованиях на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчи. Риск образования камней в желчном пузыре, связанный с терапевтическим применением эзетимиба, исключить нельзя.

Пациенты, получающие фенофибрат и эзетимиб, должны быть информированы врачом о возможном риске развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря (см. раздел 4.4.).

При подозрении на желчнокаменную 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 раза соответственно, однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены.

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 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).

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 розувастатина на 20 % и $C_{\max}$ розувастатина на 30 %. Данное взаимодействие может быть вызвано усилением перистальтики кишечника, связанного с применением эритромицина.

Даптомицин

Были получены сообщения о случаях развития миопатии и (или) рабдомиолиза при совместном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, розувастатина) и даптомицина. Если одновременного применения избежать невозможно, рекомендуется проведение соответствующего клинического наблюдения (см. раздел 4.4.).

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 фармакокинетических взаимодействий между эзетимибом и другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися с участием изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 или N-ацетилтрансферазы.

Антациды

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

Колестирамин

Одновременное применение колестирамина уменьшает средний показатель AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55 %. Эффект дополнительного снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при добавлении эзетимиба к колестирамину может быть уменьшен этим взаимодействием.

Непрямые антикоагулянты

Сопутствующее применение эзетимиба (10 мг 1 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. подраздел «С осторожностью» раздела 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), глипизиды, толбутамида или мидазолама во время сопутствующего применения. Циметидин при одновременном применении с эзетимибом не оказывал какого-либо воздействия на биодоступность эзетимиба.

Розувастатин/эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг приводило к увеличению значения AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией в 1,2 раза (см. таблицу № 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, результатом чего может стать развитие нежелательных реакций.

Ледипасвир/софосбувир

Одновременное применение розувастатина с ледипасвиром/софосбувиром может значительно увеличивать концентрацию розувастатина (отмечается увеличение AUC в несколько раз), что связано с повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу № 1)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими его экспозицию. Максимальную суточную дозу розувастатина следует корректировать так, чтобы 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 розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Увеличение AUC в 2 раза и более		
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг), 1 раз в сут 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сут 6 мес.	10 мг 1 раз в сут 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сут 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Белумосудил 200 мг 1 раз в сут 4 дня	10 мг однократно	Увеличение в 4,6 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раз
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Роксадустат 200 мг 4 раза в сут	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут/дасабувир 400 мг 2 раза в сут 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаседениб 100 мг 1 раз в сут 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сут 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут 7 дней	5 мг 1 раз в сут 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут 17 дней	20 мг 1 раз в сут 7 дней	Увеличение в 2,1 раза

Капматиниб 400 мг 2 раза в сут	10 мг однократно	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 в сут 7 дней)	40 мг 1 раз в сут	Увеличение в 2 раза Увеличение в 1,4 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Увеличение AUC менее чем в 2 раза		
Тафамидис 61 мг 2 раза в сут в течение первых 2-х дней, затем 1 раз в сут с 3-го по 9-й дни	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут 7 дней	10 мг 1 раз в сут 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут 14 дней	10 мг 1 раз в сут 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Снижение AUC		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %

Шлемник байкальский 50 мг 3 раза в сут 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %
Отсутствие изменения AUC		
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг 7 дней	40 мг 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сут 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут 7 дней	10 мг 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз в сут 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут 11 дней	80 мг однократно	Без изменений

*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 с репродуктивным потенциалом

Женщины с репродуктивным потенциалом должны применять адекватные методы контрацепции.

Беременность

Поскольку ХС и вещества, синтезируемые из ХС, 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.

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.

Лактация

Исследования на животных показали, что розувастатин и эзетимиб выделяются с молоком крыс. Данные о том, выделяются ли розувастатин и эзетимиб в грудное молоко у женщин, 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

Данные о влиянии розувастатина и эзетимиба 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 работе с 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

Ниже представлен профиль нежелательных реакций для розувастатина и эзетимиба, составленный на основании данных из клинических исследований и обширного пострегистрационного опыта. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс по классификации	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Тромбоцитопения ²
	Частота неизвестна	Тромбоцитопения ⁵
Нарушения со стороны иммунной	Редко	Реакции гиперчувствительности, включая

системы		ангионевротический отек ¹
	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, 4}
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Глазная миастения ^{2, 4}
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы ³ , артериальная гипертензия ³
	Редко	Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Кашель ³
	Частота неизвестна	Кашель ² , одышка ^{2, 5}
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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
	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}
	Редко	Лихеноидная лекарственная сыпь ²
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса–Джонсона ² , мультиформная эритема ⁵ , лекарственная реакция с эозинофилией и

		системными симптомами (DRESS-синдром) ²
Нарушения со стороны мышечной, костной 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 ³ , разрыв мышц ³
	Очень редко	Артралгия ²
	Частота неизвестна	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия ² , тендинитопатии, иногда осложненные разрывом сухожилий 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
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 крови ³ , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы ³ , отклонение от нормы показателей функциональных проб печени ³
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

¹ – для розувастатина частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ 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 = 11 308), чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию статинами (n = 9361);

⁵ – дополнительные нежелательные реакции на эзетимиб, указанные 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.

Как и в случае применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций носит, в основном, дозозависимый характер.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек

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

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности, при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью или без нее.

У пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение активности КФК, которое в большинстве случаев было незначительным, бессимптомным и временным. При увеличении активности КФК (более чем в 5 раз относительно ВГН) прием препарата должен быть прекращен (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны 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 незначительным, бессимптомным и временным.

Зарегистрированная частота развития рабдомиолиза, серьезных почечных и печеночных нарушений (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;
- потеря памяти;
- половая дисфункция;
- депрессия;
- исключительно редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4.).

Лабораторные и инструментальные данные

В контролируемых клинических исследованиях по оценке монотерапии частота клинически значимого повышения активности трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ и (или) АСТ в 3 раза или больше превышающая ВГН при последовательных измерениях) была аналогичной при применении эзетимиба в монотерапии (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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Розувастатин

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не меняются.

Эзетимиб

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

В клинических исследованиях, в которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней или 27 пациентам с гомозиготной sitosterolemией в дозе 40 мг в сутки в течение 26 недель, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Лечение

Специфического лечения при передозировке нет. Рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10BA06.

Механизм действия

Препарат Зенон 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 Зенон содержит эзетимиб и розувастатин, два гиполипидемических компонента, дополняющих друг друга по механизму действия. Комбинация розувастатин + эзетимиб снижает в плазме крови повышенную концентрацию общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПНП, аполипопротеина В (АпоВ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС-ЛПВП) и повышает концентрацию 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 тем самым общую концентрацию ЛПНП и ЛПОНП. Снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, ОХС, ХС-не-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ, ТГ-ЛПОНП, АпоВ, снижает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП, ХС-не-ЛПВП/ХС-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина AI (АпоAI), повышает концентрации ХС-ЛПВП и АпоAI.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии, через 2 недели достигает 90 % от максимального возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица № 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	N	ХС- ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-не- ЛПВП	АпоВ	АпоAI
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 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 селективно ингибирует всасывание ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике. 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 снижаются запасы ХС в печени и усиливается всасывание ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

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 в отношении ингибирования абсорбции ХС определялась в серии доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание ¹⁴C-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола и жирорастворимых витаминов А и D.

Результаты эпидемиологических исследований показали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность находятся в прямой зависимости от концентраций 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) значимо 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 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 клинического исследования добавление эзетимиба к стабильной дозе розувастатина 5 мг или 10 мг снижает концентрацию ХС-ЛПНП в плазме крови на 21 %. Напротив, удвоение дозы розувастатина до 10 мг или 20 мг снижает 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 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 Р40/Э10, -26,90 % для группы Р20/Э10 и -14,62 % для группы Р40. Было продемонстрировано преимущество ФКД (Р40/Э10 или Р20/Э10) по сравнению с Р40 при разнице средних значений наименьших квадратов -19,66 % ($p < 0,001$) и -12,28 % ($p = 0,015$) соответственно.

В группе пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний большее снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с исходным уровнем до 6-й недели также наблюдалось для ФКД: средние изменения ХС-ЛПНП (наименьших квадратов) составили -27,02 % для группы Р10/Э10 и -21,82 % для группы Р20. Клинически значимое снижение ХС-ЛПНП в группе Р10/Э10 наблюдалось, даже несмотря на то, что не могло быть продемонстрировано статистическое преимущество Р10/Э10 по сравнению с Р20 (средняя разница наименьших квадратов -5,20 %; $p = 0,306$).

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

Общие результаты безопасности, полученные у пациентов со всеми тремя дозами препарата Зенон, 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.

Дети

Применение препарата у детей и подростков в возрасте младше 18 лет противопоказано из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности (см. раздел 4.3.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

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

После приема внутрь эзетимиб быстро абсорбируется и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации 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. Абсолютная биодоступность эзетимиба не

может быть определена, поскольку данное вещество практически нерастворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.

Прием пищи (с низким или высоким содержанием жиров) не оказывал влияния на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь в виде таблеток. Эзетимиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Розувастатин метаболизируется преимущественно в 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 и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7 % и 88–92 % соответственно.

Биотрансформация

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

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 ч.

Элиминация

Около 90 % дозы *розувастатина* выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), 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 розувастатина вовлечен специфический мембранный переносчик ХС, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

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

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

Печеночная недостаточность

Розувастатин: в исследовании с участием пациентов с печеночной недостаточностью разной степени тяжести не выявлено увеличение $T_{1/2}$ у пациентов с оценкой 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью. Однако у двух пациентов с оценками 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечалось увеличение $T_{1/2}$ как минимум в 2 раза по сравнению с пациентами с меньшим количеством баллов по указанной шкале. Опыт применения розувастатина у пациентов с оценкой более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Эзетимиб: после однократного приема эзетимиба в дозе 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 дозе 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 дни 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-десметилрозувастатина существенно не меняются. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК \leq 30$ мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови выше в 3 раза, а N-десметилрозувастатина – 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 дозе 10 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($n = 8$; $КК \leq 30$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела) значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось приблизительно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 9$). Этот результат не является клинически значимым. У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

У пациента после трансплантации почки, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, значения AUC суммарного эзетимиба увеличилось в 12 раз.

Пол и возраст

Розувастатин: пол и возраст не оказывают значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

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 коррекцию дозы проводить не требуется.

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (менее 20 %), чем у мужчин. Степень снижения концентрации ХС-ЛПНП и профиль безопасности одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб, поэтому коррекция дозы для пациентов мужского или женского пола не требуется.

Раса

Розувастатин: фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с пациентами европеоидной расы.

У представителей индийской популяции показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил 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 (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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях совместного применения статинов и эзетимиба наблюдались токсические эффекты, в основном связанные со статинами. Некоторые из токсических эффектов были более выраженными, чем при лечении одними статинами. Это объясняется фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями при совместном приеме. В клинических исследованиях таких взаимодействий не наблюдалось. Миопатия у крыс возникала только после воздействия доз, в несколько раз превышающих терапевтическую дозу для человека (примерно в 20 раз выше AUC для статинов и в 500–2000 раз выше AUC для активных метаболитов).

Совместное применение статинов и эзетимиба не было тератогенным у крыс. У беременных крольчих наблюдалось небольшое количество скелетных деформаций (сросшиеся грудные и хвостовые позвонки, уменьшенное количество хвостовых позвонков).

В ряде анализов *in vivo* и *in vitro* эзетимиб, принимаемый отдельно или совместно со статинами, не проявлял генотоксического потенциала.

Розувастатин

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном введении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь, у собак, но не у обезьян. Кроме того, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, веса помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

Эзетимиб

Исследования хронической токсичности эзетимиба на животных не выявили органов-мишеней для токсического воздействия. У собак, получавших в течение 4-х недель эзетимиб ($\geq 0,03$ мг/кг/сут), концентрация ХС в желчи увеличивалась в 2,5–3,5 раза. Однако в годичном исследовании на собаках, получавших препарат в дозе до 300 мг/кг/сут, не было отмечено увеличения частоты желчнокаменной болезни или других гепатобилиарных эффектов. Значение этих данных для человека неизвестно. Литогенный риск, связанный с терапевтическим применением эзетимиба, не может быть исключен.

Долгосрочные тесты на канцерогенность эзетимиба были отрицательными.

Эзетимиб не оказывал влияния на фертильность самцов и самок крыс, не был признан тератогенным у крыс и кроликов, а также не влиял на пренатальное и постнатальное развитие. Эзетимиб проникал через плацентарный барьер у беременных крыс и кроликов при многократном введении в дозе 1000 мг/кг/сут.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Зенон, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Натрия лаурилсульфат

Повидон K25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (E 171), тальк

Зенон, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Натрия лаурилсульфат

Повидон K25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (E 171), тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)

Зенон, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Натрия лаурилсульфат

Повидон K25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (E 171), тальк, краситель железа оксид красный (E 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (блистер в картонной пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

Зенон, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ОПА/Алю/ПВХ/Алю. По 3, 6, 9, 10 блистеров (по 10 таблеток), по 2, 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Зенон, 20 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ОПА/Алю/ПВХ/Алю. По 3, 6, 9, 10 блистеров (по 10 таблеток), по 2, 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Зенон, 40 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 или 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ОПА/Алю/ПВХ/Алю. По 3, 6, 9, 10 блистеров (по 10 таблеток), по 2, 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Россия

АО «Санофи Россия»

Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Телефон: +7 (495) 721-14-00

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Телефон: +7 (495) 721-14-00

Электронная почта: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009410)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2026 № 10406
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Общая характеристика лекарственного препарата Зенон 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