

Состав

действующие вещества: розувастатин, эзетимиб;

1 капсула содержит две таблетки:

1 таблетку розувастатина 20 мг (в виде розувастатина цинка) и 1 таблетку эзетимиба 10 мг;

другие составляющие:

для таблетки розувастатина: целлюлоза кремниевая микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, стеарат магния;

для таблетки эзетимиба: повидон, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, натрия лаурилсульфат, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, стеарат магния;

состав капсулы по 20 мг/10 мг: железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), титана диоксид (E 171), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 20 мг/10 мг:

твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с основанием желтого цвета и крышкой цвета карамели. Каждая капсула содержит две таблетки.

Таблетка розувастатина 20 мг: белые или почти белые продолговатые таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E и номером 597 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха;

таблетка эзетимиба 10 мг: белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне таблетки и номером 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха;

Фармакотерапевтическая группа

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази в комбінації з іншими гіполіпідемічними засобами.

Код АТХ С10В А06.

Фармакодинамика

Розувастатин

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, регулирующего скорость превращения 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник холестерина.

Главной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез холестерина.

Розувастатин увеличивает количество печеночных рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток, увеличивая захват и катаболизм ЛПНП, что усиливает захват и катаболизм ЛПНП и, в свою очередь, приводит к угнетению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым ЛПОНП и ЛПОНП.

Розувастатин уменьшает повышенное количество холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов, несколько увеличивает количество холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Он уменьшает также количество аполипопротеина В, холестерина неЛПВП, холестерина ЛПОНП, триглицеридов ЛПОНП и несколько повышает уровень аполипопротеина А-И. Розувастатин уменьшает также соотношение холестерина ЛПНП/холестерина ЛПВП, общего холестерина/холестерина ЛПВП, холестерина неЛПНП/ холестерина ЛПВП и соотношение аполипопротеина В/аполипопротеина А-И.

Терапевтический эффект проявляется в течение 1 нед после начала терапии розувастатином, через 2 нед лечения эффект достигает 90% максимально возможного. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели после начала лечения.

Эзетимиб

Эзетимиб – это представитель нового класса липидоснижающих веществ, которые селективно ингибируют кишечную абсорбцию холестерина и соответствующих растительных стеролов. Эзетимиб перорально активен и имеет механизм действия, отличный от других классов холестеринснижающих препаратов (например, статинов, секвестрантов желчных кислот (смолы), кислотных производных фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является переносчик стеролов Niemann-Pick C1-Like 1

(NPC1L1), отвечающий за всасывание холестерина и фитостеролов в кишечнике.

Эзетимиб локализуется на щеточной полоске тонкой кишки и ингибирует абсорбцию холестерина, уменьшая доставку интестинального холестерина в печень; статины снижают синтез холестерина в печени, и вместе эти механизмы обеспечивают дополнительное понижение холестерина. После 2-недельного клинического применения у 18 пациентов с гиперхолестеринемией эзетимиб на 54% снижал абсорбцию холестерина по сравнению с плацебо.

Была проведена серия доклинических исследований для определения селективности эзетимиба по подавлению абсорбции холестерина. Эзетимиб ингибировал абсорбцию [¹⁴C]-холестерина без влияния на абсорбцию триглицеридов, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D.

Эпидемиологические исследования установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность изменяются прямопропорционально до уровня общего холестерина и ХС ЛПНП и обратно пропорционально уровню ХС ЛПВП.

Влияние эзетимиба на сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность пока не продемонстрировано.

Фармакокинетика

Эзетимиб

Абсорбция. После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и активно конъюгирует с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиб-глюкуронид). Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови эзетимиба-глюкуронида достигается через 1–2 часа, и эзетимиба – через 4–12 час. Абсолютную биодоступность эзетимиба определить невозможно, поскольку это соединение нерастворимо в воде.

Одновременный прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влияет на пероральную биодоступность эзетимиба, в частности эзетимиба в дозировке 10 мг. Эзетимиб можно принимать независимо от еды.

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

Метаболизм. Метаболизм эзетимиба происходит в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением из желчи. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался на всех этапах трансформации. Эзетимиб и эзетимиб-

глюкуронид являются основными веществами, определяемыми в плазме крови, и составляют примерно 10–20% и 80–90% от общего содержания препарата в плазме соответственно. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечного-печеночной рециркуляции. Период полувыведения эзетимиба и эзетимиба-глюкуронида составляет около 22 часов.

Вывод. После приема добровольцами внутрь 20 мг ¹⁴C-эзетимиба в плазме крови было обнаружено примерно 93% суммарного эзетимиба от общей радиоактивности плазмы. Приблизительно 78% и 11% принятой радиоактивной дозы было выведено с калом и мочой соответственно в течение 10 дней. Через 48 ч в плазме крови не наблюдалось определяемых уровней радиоактивности.

Особые популяции

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (более 65 лет) концентрация в плазме крови общего эзетимиба примерно вдвое выше, чем у младших пациентов (18–45 лет). Снижение ХС ЛПНП и профиль безопасности примерно одинаковы у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов, принимающих эзетимиб. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Пациенты с печеночной недостаточностью

После однократного приема 10 мг эзетимиба значение средней площади под кривой «концентрация в плазме – время» (AUC) общего эзетимиба было в 1,7 раза выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлда – Пью), чем у здоровых добровольцев. В течение 14-дневного исследования применение эзетимиба (по 10 мг ежедневно) у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлда – Пью) значение AUC общего эзетимиба возрастало примерно в 4 раза в 1-й и 14-й день по сравнению с таким показателем у здоровых добровольцев. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется. Поскольку эффекты повышенного содержания эзетимиба у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлда – Пью) неизвестны, препарат Розулип Плюс не рекомендован для применения этой категории пациентов (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного приема 10 мг эзетимиба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (n = 8; клиренс креатинина $\leq$ 30 мл/мин/1,73 м²) среднее значение AUC общего эзетимиба возрастало примерно в 1,5 раза по сравнению с

таким показателем у здоровых добровольцев $n=9$). Этот результат не считается клинически значимым. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек.

В этом исследовании у одного пациента (имевшего почечный трансплантат и получавшего мультитерапию, в том числе циклоспорин) уровень общего эзетимиба был выше в 12 раз.

Пол

Концентрация в плазме общего эзетимиба несколько выше (примерно 20%) у женщин, чем у мужчин. Снижение уровня ХС ЛПНП и профиль безопасности примерно одинаковы у мужчин и женщин, принимающих препарат Розулип Плюс. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола.

Розувастатин

Всасывание

Стах розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после перорального приема. Биодоступность составляет около 20%.

Распределение

Объем распределения розувастатина составляет около 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является слабым субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450.

Главным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9.

Ферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 менее активны. Главными обнаруженными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил приблизительно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности, направленной на подавление циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы, обеспечивается розувастатином.

Вывод

Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с фекалиями (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Остальное активное вещество выводится с мочой. Почти 5% обнаруживается в моче в неизмененном виде. Период полувыведения составляет около 9 часов. Период полувыведения не меняется при увеличении дозы. Средний геометрический клиренс составляет около 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина ОАТР-С. Переносчик играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность. Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. После приема нескольких суточных доз фармакокинетические параметры не изменяются.

Особые группы пациентов

Возраст и пол не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы. Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у больных монголоидной расы показали увеличение AUC и C_{max} примерно вдвое по сравнению с показателями представителей европеоидной расы, проживающих в Европе и Азии.

Влияния генетических факторов и окружающей среды на различия в фармакокинетических параметрах не выявлено. Фармакокинетический анализ разных этнических групп не выявил клинически значимых отличий в фармакокинетики пациентов – представителей европеоидной и монголоидной рас.

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями почек уровень концентрации розувастатина и N-дисметила в плазме крови существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Равновесная концентрация розувастатина в плазме пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Среди больных с разной степенью печеночной недостаточности не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина, если балл по шкале Чайлда-Пью не превышал 7. Однако у двух

пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлда-Пью наблюдалось удлинение периода полувыведения по меньшей мере вдвое.

Опыт применения розувастатина пациентам с баллом выше 9 по шкале Чайлда-Пью отсутствует.

Показания

Как вспомогательная терапия к диете для пациентов с первичной гиперхолестеринемией, когда целесообразно применение комбинированного лекарственного средства:

- для пациентов, не достигших должного результата при лечении только статином;
- замена терапии для пациентов с достаточным контролем заболевания при совместном применении розувастатина и эзетимиба в тех же дозах, что и фиксированная комбинация Розулип Плюс.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- активное заболевание печени, в том числе устойчивое повышение уровня сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любое повышение уровней трансаминаз в сыворотке втрое и больше верхней границы нормы (ВМН);
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение циклоспорина;
- детский возраст;
- беременность, период кормления грудью;
- противопоказано женщинам репродуктивного возраста, не применяющим эффективные методы контрацепции.

Розулип Плюс капсулы 40 мг/10 мг противопоказаны пациентам, имеющим повышенный риск развития миопатии/рабдомиолиза. Факторами риска являются:

- почечная недостаточность средней степени (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие наследственных заболеваний мышц в индивидуальном или семейном анамнезе;

- миотоксичность, вызванная другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, которые могут привести к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расе;
- одновременное применение фибратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и эфлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентраций его в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 1).

Циклоспорин

В период сопутствующего применения розувастатина и циклоспорина значения AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем наблюдавшиеся у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, одновременно получающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. таблицу 1). Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержавшего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C_{max} розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение препарата Розулип Плюс и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после коррекции дозы Розулип Плюс исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными

средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 1).

Гемфиброзил и другие липидоснижающие средства

Одновременное применение препарата Розулип Плюс и гемфиброзила приводило к росту AUC и C_{max} розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особенности применения»).

Исходя из данных специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидоснижающие дозы ниацина (никотиновой кислоты) (1 г/сут или более) увеличивают риск миопатии при сопутствующем применении с ингибиторами ГМГ-КоА, вероятно за счет того, что они могут вызывать миопатию. Доза 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Параллельный прием фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрацию общего эзетимиба примерно в 1,5-1,7 раза соответственно. Хотя такое повышение не считается клинически значимым, совместный прием Розулип Плюс с гемфиброзилом противопоказан, а с другими фибратами – не рекомендован.

У пациентов, принимающих эзетимиб и фенофибрат, существует риск развития холелитиаза и желчнокаменной болезни.

При подозрении на желчнокаменную болезнь у пациента, принимающего эзетимиб и фенофибрат, показаны обследования желчного пузыря, а такую терапию следует остановить.

Параллельный прием фенофибрата или гемфиброзила умеренно повышает концентрацию общего эзетимиба (приблизительно в 1,5–1,7 раза соответственно).

Комбинированная терапия эзетимибом и другими фибратами не исследовалась.

Фибраты могут увеличивать выделение холестерина в желчь, что приводит к желчнокаменной болезни. В ходе исследований на животных эзетимиб иногда увеличивал уровень холестерина в пузырной желчи, но не у всех видов. Риск образования камней, связанный с терапевтическим применением эзетимиба, не обнаружен.

Антацидные препараты

Одновременное применение препарата Розулип Плюс с суспензиями антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, снижало концентрацию розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Этот эффект был менее выражен при применении антацидных средств через 2 ч после приема препарата Розулип Плюс. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

Одновременный прием антацидов снижает степень абсорбции эзетимиба, но не влияет на его биодоступность. Такое понижение степени абсорбции не считается клинически значимым.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C_{max} – на 30%. Это взаимодействие может быть вызвано усиленной перистальтикой кишечника в результате действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что розувастатин не ингибирует и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного P450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

В доклинических исследованиях было обнаружено, что эзетимиб не индуцирует ферменты цитохрома P450, метаболизирующие лекарственные средства. Не отмечались клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между эзетимибом и лекарственными средствами, метаболизируемые цитохромами P450: 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4- или N-ацетилтрансферазой.

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина

При необходимости применения розувастатина с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозицию розувастатина, дозу препарата следует скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раза, применение Розулипа Плюс следует начинать с дозы 5 мг один раз в сутки. Максимальную суточную дозу Розулип Плюс следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечаемую при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза Розулипу® Плюс составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с

комбинацией ритонавира/атазанавира – 10 мг (увеличение в 3,1 раза), при одновременном применении с циклоспорином – 5 мг. (увеличение в 7,1 раза).

Таблица 1

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины) по опубликованным данным клинических исследований

Режим дозирования взаимодействующего лекарственного средства	Режим дозировки розувастатина	Изменения AUC розувастатина*
Циклоспорин от 75 мг два раза в сутки до 200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократная доза	↑ 3,1 раза
Симепривер 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, однократная доза	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↑ 1,9 раза
Элтромбопак 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза

Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг дважды в сутки, 11 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза **
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг дважды в сутки, 8 дней	10 мг, однократная доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократная доза	↔
Кетоконазол 200 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, однократная доза	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↓ 20%

Байкалин 50 мг трижды в сутки, 14 дней	20 мг, однократная доза	↓ 47%
--	----------------------------	-------

* - Данные, указанные как изменение в х раз, представляют собой соотношение между применением розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, указанные в процентах, представляют собой процентную разницу в отношении показателей при применении розувастатина в отдельности.

Увеличение отмечено значком ↑, отсутствие изменений – ↔, уменьшение – ↓.

** - Было проведено несколько исследований взаимодействия с разными дозами препарата Розулип Плюс – в таблице представлено наиболее значимое соотношение.

Антагонисты витамина К

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале применения препарата Розулип Плюс или при повышении его дозы у пациентов, одновременно применяющих антагонисты витамина К (например варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), возможно повышение международного нормализованного соотношения (МЧС) . Прекращение применения Розулип Плюс или уменьшение его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желателен надлежащий мониторинг МЧС.

Одновременное применение езетимиба (10 мг один раз в сутки) не оказывало значительного влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в ходе исследования с участием 12 здоровых взрослых мужчин. Однако были послерегистрационные сообщения об увеличении МЧС у пациентов, которым езетимиб добавляли к варфарину или флуиндиону. При добавлении езетимиба к варфарину, другой кумариновый антикоагулянт или флуиндион необходимо осуществлять мониторинг МЧС должным образом.

Пероральные контрацептивы/ гормонозамещающая терапия (ГЗТ)

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение плазменных уровней крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных относительно фармакокинетики препаратов у пациентов, одновременно применяющих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинация широко применялась женщинам в рамках клинических исследований и хорошо переносилась.

Клинические исследования лекарственного взаимодействия езетимиба не оказали влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, включая этинилэстрадиол и левоноргестрел.

Статины

Никакого клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не было обнаружено при комбинированном приеме езетимиба с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином или розувастатином.

Другие лекарственные средства

По данным специальных исследований, клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином не ожидается.

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия эзетимиб при комбинированной терапии не влиял на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида или мидазола. Циметидин при комбинированной терапии с эзетимибом не влиял на биодоступность эзетимиба.

Холестирамин

При комбинированном применении с холестирамином среднее значение площади под кривой «концентрация в плазме – время» (AUC) суммарного эзетимиба (эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид) уменьшалось примерно на 55%. При добавлении эзетимиба к холестирамину постепенное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) может замедлиться.

Лопинавир/ритонавир

В фармакологическом исследовании сопутствующее применение розувастатина и комбинированного препарата, содержавшего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг), у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC(0-24) и C_{tr}. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучалось.

Фузидиевая кислота:

Риск миопатии, включая рабдомиолиза, может возрастать при сопутствующем применении фузидиевой кислоты со статинами.

Особенности применения

Воздействие на почки

Протеинурия, выявленная в результате анализа по тест-полоскам, преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, лечившихся более высокими дозами розувастатина, в частности 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывистой. Протеинурия не являлась предвестником острой или прогрессирующей болезни почек (см. раздел «Побочные реакции»). Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы розувастатина 40 мг. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, в ходе наблюдения следует регулярно проверять функцию почек.

Воздействие на скелетную мускулатуру

Со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и изредка рабдомиолиз, наблюдались у пациентов, принимавших розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота случаев рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, в постмаркетинговый период была выше при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованной некротической миопатии, что клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной креатинкиназы, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В таком случае могут быть необходимы дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

В постмаркетинговом исследовании сообщалось о случаях миопатии и рабдомиолиза при применении эзетимиба. Большинство пациентов, у которых развился рабдомиолиз, принимали статины одновременно с эзетимибом. Однако о случаях рабдомиолиза сообщалось очень редко при монотерапии эзетимибом и очень редко при применении эзетимиба с другими средствами, с которыми связан риск возникновения рабдомиолиза.

Единичные случаи рабдомиолиза отмечались при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать возможность фармакодинамического взаимодействия (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий), поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Уровень креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии альтернативных причин повышения КК, которые могут затруднять интерпретацию результатов. Если начальные уровни КК значительно повышены ($> 5 \times \text{ВМН}$), в течение 5-7 дней необходимо произвести повторный анализ, чтобы подтвердить результаты. Если результаты повторного анализа подтверждают, что начальное значение УК более чем в 5 раз превышает ВМН, применение препарата не следует начинать.

Перед началом лечения

Розулип® Плюс, как и остальные ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к миопатии/рабдомиолизу. К факторам такого риска относятся:

- нарушение функции почек;

- гипотиреоз;
- наличие в личном или родственном анамнезе наследственных заболеваний мышц;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровней препарата в плазме крови (см. раздел «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- сопутствующее применение фибратов.

У таких пациентов связанный с лечением риск следует оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; Также рекомендуется клинический мониторинг. Если начальные уровни КК значительно повышены ($>5 \times \text{ВМН}$), лечение начинать не следует.

В период лечения

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о мышечной боли, слабости или судорогах неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует измерять уровни КК. Применение препарата следует прекратить, если уровни КК значительно повышены ($> 5 \times \text{ВМН}$) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни КК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). При исчезновении симптомов и возвращении уровня КК к норме можно восстановить терапию розулипом или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в наименьшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровни УК у асимптоматических пациентов нет нужды. Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованной некротической миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови, что сохраняется даже после прекращения статинов.

В исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, принимавших Розулип Плюс и сопутствующие препараты. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными

противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и. Гемфиброзил повышает риск миопатии при сопутствующем применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Розулип Плюс в комбинации с гемфибросилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Розулип Плюс в комбинации с фибратами или ниацином следует тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Розулип® Плюс не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, свидетельствующими о миопатии или возможности развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (таких как сепсис, гипотензия, значительное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства или неконтроль).

Воздействие на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проверять биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца спустя. Применение препарата розувастатин следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) в послерегистрационный период была больше при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует сначала вылечить основную болезнь, прежде чем начинать терапию препаратом Розулип Плюс.

Во время исследований у пациентов, применявших комбинацию статин и эзетимиб, наблюдалось постепенное повышение уровня трансаминаз ($\geq 3 \times \text{ВМН}$). При приеме комбинации эзетимиб со статином следует проводить функциональные печеночные пробы в начале терапии и в соответствии с рекомендациями по статину.

Раса

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозирования розувастатина (см. раздел «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза розувастатина должна быть 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена у азиатских пациентов (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует учитывать увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами розувастатина до 20 мг.

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция к розувастатину наблюдалась у лиц, применявших розувастатин сопутствуя различным ингибиторам протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обсудить как пользу от снижения уровня липидов с помощью препарата розувастатина у пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и повышении дозы розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована (см. «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Интерстициальная болезнь легких

При использовании некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. раздел «Побочные реакции»). К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение состояния (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь легких применение статинов следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые факты свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать гипергликемию, требующую лечения. Эта угроза, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. За пациентами группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6–6,0 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов,

артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль по национальным инструкциям.

В исследовании JUPITER зарегистрированная общая частота сахарного диабета составила 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% – в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA1c и уровней глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, в первую очередь у пациентов с высоким риском развития диабета.

Розулип® Плюс как монотерапия не влечет за собой снижение базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении Розулип Плюс и других лекарственных средств, способных снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований влияния препарата Розулип Плюс на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводили. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Розулип Плюс противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать соответствующие средства контрацепции.

В случае необходимости лечения кормящей грудью следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холестеринснижающую диету, которую следует соблюдать и в течение лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и

эффективности лечения, учитывая риск побочных реакций и соблюдая действующие рекомендации.

Комбинированное лечение следует начинать только после определения нужной дозировки розувастатина или обоих компонентов препарата.

Коррекцию дозы можно проводить после 4 недель терапии.

Рекомендуемая суточная доза – 1 капсула, принимаемая независимо от приема пищи.

Розулип Плюс не применяют как гиполипидемическую терапию первой линии. Капсулы Розулип Плюс 10 мг/10 мг и 20 мг/10 мг не применяют для лечения пациентов, нуждающихся в дозе розувастатина 40 мг.

Розулип® Плюс следует принимать за ≥ 2 ч до или через ≥ 4 ч после приема секвестранта желчных кислот.

Первичная гиперхолестеринемия.

Розулип Плюс принимают 1 раз в сутки, вечером, независимо от приема пищи. Дозу препарата подбирают индивидуально с учетом начального уровня ХС ЛПНП, цели лечения и клинического ответа больного проводимой терапией.

Диапазон доз составляет от 10 мг/10 мг до 40 мг/10 мг/сут. Обычно начальная терапевтическая доза составляет 20 мг/10 мг/сут или 40 мг/10 мг/сут. После начала лечения или на этапе подбора дозы препарата Розулип Плюс уровень липидов крови следует контролировать с интервалом не менее 4 недель и при необходимости проводить коррекцию дозы.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам старше 70 лет рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг. Этот комбинированный препарат не применяют как терапию первой линии. Комбинированную терапию следует начинать только после подбора подходящей дозы розувастатина или обоих компонентов.

Дозировка для пациентов с нарушением функции почек

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с нарушением функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин) составляет 5 мг розувастатина.

Фиксированную комбинацию не применяют как терапию первой линии. Комбинированное лечение следует начинать только после подбора подходящей дозировки розувастатина или обоих компонентов.

Капсулы Розулип Плюс 40 мг/10 мг противопоказано применять пациентам с нарушением функции почек умеренной тяжести. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек применение розувастатина противопоказано в любых дозах.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлда-Пью) коррекция дозы не требуется. Розулип® Плюс не рекомендован пациентам с умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлда-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлда-Пью) печеночной недостаточностью (см. раздел «Особенности применения»). Розулип Плюс противопоказан пациентам с острым заболеванием печени.

Раса

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция розувастатина. Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов с азиатским происхождением составляет 5 мг.

Розулип Плюс не применяют как гиполипидемическую терапию первой линии. Комбинированное лечение следует начинать после подбора необходимой дозировки розувастатина или обоих компонентов.

Розулип® Плюс 40 мг/10 мг пациентам монголоидной расы противопоказан.

Генетический полиморфизм

Известно, что некоторые типы генного полиморфизма повышают системное действие розувастатина. Для пациентов с установленным присутствием некоторых типов полиморфизма рекомендуется применение более низкой суточной дозы Розулип Плюс.

Дозировка для пациентов со склонностью к развитию миопатии.

Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов со склонностью к развитию миопатии составляет 5 мг. Фиксированную комбинацию не применяют как гиполипидемическую терапию первой линии. Комбинированное лечение следует начинать после подбора необходимой дозировки розувастатина или обоих компонентов.

Розулип Плюс 40 мг/10 мг пациентам со склонностью к развитию миопатии противопоказан.

Применение с другими лекарственными средствами.

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при одновременном приеме Розулипу® Плюс вместе с определенными лекарственными средствами, способными повышать концентрацию розувастатина в плазме крови через взаимодействие с этими транспортными белками (такими как циклоспорин и некоторые ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира и ритонавира, или типранавиром). Можно рассмотреть альтернативное лечение и, если необходимо, временно прекратить лечение Розулипом Плюс. В ситуациях, когда одновременного введения этих лекарственных средств вместе с Розулипом Плюс избежать невозможно, нужно взвешивать все преимущества и риски сопутствующего лечения и тщательно подбирать дозу Розулипа Плюс.

Дети

Безопасность и эффективность применения Розулипа Плюс детям не изучалась. Использовать противопоказано.

Передозировка

Специфического лечения передозировки нет. Лечение симптоматическое, рекомендуется поддерживающая терапия. Требуется контроль функции печени и уровней креатинфосфокиназы (КФК). Маловероятно, что гемодиализ будет эффективным.

Побочные реакции

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринные расстройства: сахарный диабет¹.

Психические нарушения: депрессия.

Со стороны нервной системы: головные боли, головокружение, полиневропатия, потеря памяти; периферическая невропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: кашель, одышка.

Со стороны пищеварительной системы: запор, тошнота, боль в животе, панкреатит, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных трансаминаз, желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд, сыпь, крапивница, синдром Стивенса – Джонсона.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: миалгия, миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, артралгия, нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованная некротическая миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Общие нарушения: астения, отек.

1 - Частота зависит от факторов риска (уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА частота нежелательных реакций имеет тенденцию зависеть от дозы.

Воздействие на почки

Протеинурия, выявленная в результате анализа по тест-полоскам, преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, применявших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались у $< 1\%$ пациентов в некоторых временных точках в ходе применения препарата в дозах 10 и 20 мг и примерно в 3% при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания белка от нуля или следов до значения + наблюдалось при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия снижалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения препарата Розулип Плюс отмечены случаи гематурии; по данным клинических исследований, частота ее мала.

Воздействие на скелетную мускулатуру

Поражения скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит) и изредка рабдомиолиз с ОПН или без нее были отмечены при применении любых доз Розулипид Плюс, особенно при дозах > 20 мг.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдался дозозависимый рост уровней КК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптоматичным и временным. Если уровни УК повышены (> 5 x ВМН), лечение следует прекратить (см. раздел «Особенности применения»).

Воздействие на печень

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое увеличение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптоматичным и временным. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

На фоне применения некоторых статинов отмечались следующие нежелательные явления: расстройство половой функции; частные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении (см. раздел «Особенности применения»).

Частота сообщений о рабдомиолезе, серьезных нарушениях со стороны почек и печени (преимущественно повышения активности печеночных трансаминаз) больше при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе послерегистрационного применения комбинации розувастатина/эзетимиба идентифицирована такая нежелательная реакция, как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакции сообщалось спонтанно и размер популяции неопределенный, невозможно достоверно оценить ее частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата.

Изредка сообщалось о нарушении когнитивных функций (например, ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, ухудшение памяти, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивных проблемах сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно носят легкий характер и проходят после отмены статинов; вместе с тем проходят разное время до появления симптомов (от 1 дня до нескольких лет) и до исчезновения симптомов (медиана – 3 недели).

Срок годности

3 года от даты производства первой таблетки, содержащейся в капсуле.

Условия хранения

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 капсул в блистере; по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

9900, г. Керменд, ул. Матяш Кирай, 65, Венгрия.

1165, г. Будапешт, ул. Бекеньфелди, 118-120, Венгрия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).