

Состав

действующие вещества: розувастатин, эзетимиб;

1 капсула содержит две таблетки:

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

вспомогательные вещества:

для таблетки розувастатина:

целлюлоза кремниевая микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

для таблетки эзетимиба:

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

состав капсулы 10 мг / 10 мг: железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 10 мг / 10 мг:

твердые желатиновые капсулы, без маркировки, самозакрываючися, с основой желтого цвета и крышечкой желтого цвета. Каждая капсула содержит две таблетки.

Таблетка розувастатина 10 мг: белые или почти белые продолговатые таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E и номером 596 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

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с другими гиполипидемическими средствами.

Код АТХ С10В А06.

Фармакодинамика

Розувастатин

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, который регулирует скорость преобразования 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, усиливает захват и катаболизм ЛПНП и, в свою очередь, приводит к угнетению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП 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-I. Розувастатин уменьшает также соотношение холестерина ЛПНП / ХС ЛПВП, общего холестерина / холестерина ЛПВП, холестерина неЛПНП / холестерина ЛПВП и соотношение аполипопротеина В / аполипопротеина А-I.

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

Эзетимиб

Эзетимиб - это представитель нового класса гиполипидемических веществ, которые селективно подавляют интестинальную абсорбцию холестерина и

соответствующих растительных стеролов. Эзетимиб является перорально активным и имеет механизм действия, отличный от других классов холестериноразножывающих препаратов (например, статинов, секвестрантов желчных кислот (смолы), кислотных производных фибратов и растительных станолы). Молекулярной мишенью эзетимиба является переносчик стеролов Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), отвечающий за всасывание холестерина и фитостеролов в кишечнике.

Эзетимиб локализуется на щеточных полоске тонкой кишки и угнетает абсорбцию холестерина, уменьшая доставку интестинального холестерина в печень; статины снижают синтез холестерина в печени, и вместе эти механизмы обеспечивают дополнительное снижение 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 угнетению абсорбции холестерина. Эзетимиб подавлял абсорбцию [¹⁴C]-холестерину 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 конъюгируется с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови эзетимиба-глюкуронида достигается через 1-2 ч, и эзетимиба - через 4 -12 ч. Абсолютная биодоступность эзетимиба определить невозможно, поскольку это соединение нерастворима в воде.

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

Распределение. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы 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 с желчью. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался на всех этапах трансформации. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными веществами, определяются 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 кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения эзетимиба и эзетимиба-глюкуронида составляет примерно 22 часов.

Вывод. После приема добровольцами внутренне 20 мг ¹⁴C-эзетимиба в плазме крови было обнаружено примерно 93% суммарного эзетимиба от общей радиоактивности плазмы. Примерно 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 уровней радиоактивности, определяются.

Особые популяции

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) концентрация в плазме крови общего эзетимиба примерно вдвое выше, чем у более молодых 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 Чайлд - Пью) , чем у здоровых добровольцев. В течение 14-дневного исследования применения эзетимиба (по 10 мг в день) у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7-9 баллов по шкале Чайлд - Пью) значение AUC общего эзетимиба росло примерно в 4 раза по 1-й и 14-й день по сравнению с таким показателем у здоровых добровольцев. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени коррекции дозы не требуется. Поскольку эффекты повышенного содержания эзетимиба у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени (более 9 баллов по

шкале Чайлд - Пью) неизвестные, препарат Розулип® Плюс не рекомендуется 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 ≤ 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) среднее значение AUC общего эзетимибаросло примерно в 1,5 раза по сравнению с таким показателем у здоровых добровольцев ($n = 9$). Этот результат не считается клинически значимым. Нет нужды в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек.

В этом исследовании у одного пациента (который имел почечный трансплантат и получал 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, которые принимают препарат Розулип® Плюс. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола.

Розувастатин

Всасывания

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

Распределение

Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Почти 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 выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности, направленной на подавление циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы, обеспечивается розувастатином.

Вывод

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с фекалиями (включая абсорбированный и неабсорбированными розувастатин). Остальные активного вещества выводится с мочой. Почти 5% обнаруживается в моче в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 9:00. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы. Средний геометрический клиренс составляет примерно 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 выполняет 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 имеют 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 факторов окружающей среды на различия в фармакокинетики не обнаружено. Фармакокинетический анализ различных этнических групп не выявил клинически значимых различий в фармакокинетики пациентов - представителей европеоидной и монголоидной рас.

Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции 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 приблизительно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Среди больных с разной степенью печеночной недостаточности не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина, если балл по шкале Чайлд-Пью не превышал 7. Однако у двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью наблюдалось удлинение периода полувыведения по меньшей мере вдвое.

Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-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 статинами;
- 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 стойкое 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 эффективных методов контрацепции.

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 ефлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмы », таблицу 1).

Циклоспорин

В период совместного применения розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают 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, содержащего 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 препарата Розулип® Плюс, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмы », таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические 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 возможна

фармакодинамическая взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы ниацина (никотиновой кислоты) (1 г / сут или более) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА, вероятно за счет того, что они могут вызывать развитие миопатии, когда их применять отдельно. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Одновременный прием фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрации общего эзетимиба примерно в 1,5-1,7 раза соответственно. Хотя такое повышение не считается клинически значимым, совместный прием Розулип® Плюс с гемфибросилом противопоказан, а с другими фибратами - не рекомендуется.

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

При подозрении желчнокаменной болезни у пациента, принимает эзетимиб и фенофибрат, показаны обследование желчного пузыря, а такую терапию следует приостановить.

Одновременный прием фенофибрата или гемфиброзила умеренно повышает концентрации общего эзетимиба (примерно в 1,5-1,7 раза соответственно).

Комбинированная терапия эзетимиба 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, обнаружен.

Антацидные препараты

Одновременное применение препарата Розулип® Плюс с суспензии антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, снижало концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект был менее выраженным в случае применения антацидных средств через 2 часа после приема препарата Розулип® Плюс. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалось.

Одновременный прием антацидов снижает степень абсорбции эзетимиба, но не влияет на его биодоступность. Такое снижение степени абсорбции нельзя считать 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 вследствие действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного 450, 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, которые метаболизируются лекарственные средства. НЕ отмечались клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между эзетимиблм и лекарственными средствами, метаболизируется 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 экспозиции розувастатина, дозу нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение Розулипу® 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, отмечается при приеме дозы 40 мг / сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза Розулипа® Плюс составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир / атазанавир - 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 лекарственного средства, взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина *
Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды 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, однократно	↑ 3,1 раза
Симепривир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, однократно	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 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 два раза в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократно	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, однократно	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↓ 20%
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг, однократно	↓ 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 относительно показателей при применении розувастатина отдельно.

Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений - ↔, уменьшение - ↓.

****** - Было проведено несколько исследований взаимодействия с различными дозами препарата Розулип® Плюс - в таблице представлены 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 принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или другой антикоагулянтов кумаринового), возможно повышение международного нормализованного соотношения (МЧС). Отмены препарата Розулип® Плюс или уменьшения его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желаемый надлежащий мониторинг МЧС.

Одновременное применение эзетимиба (10 мг один раз в сутки) не имело 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 эзетимиб добавляли к варфарину или флуиндиону. При добавлении эзетимиба к варфарину, другой кумаринового антикоагулянта или флуиндиона необходимо осуществлять мониторинг МЧС должным образом.

Пероральные контрацептивы / гормонозаместительной терапии (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 о фармакокинетике препаратов у пациентов, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинация широко применялась женщинам в рамках клинических исследований и переносилась хорошо.

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

Статины

Никакой клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не было обнаружено при комбинированном приеме эзетимиба 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, толбутамиду или мидазолану. Циметидин при комбинированной терапии с эзетимиба 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 холестирамина постепенное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) может замедлиться.

Лопинавир / ритонавир

В фармакологическом исследовании одновременное применение розувастатина и комбинированного препарата, содержащего 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_{max} розувастатина соответственно. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучалась.

Фузидиевая кислота

Риск миопатии, в том числе рабдомиолиза, может расти при одновременном применении фузидиевой кислоты со статинами.

Особенности применения

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками, преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, лечившихся высокими дозами розувастатина, в том числе 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывистой. Протеинурия ни была 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.

Влияние на скелетную мускулатуру

Со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, в постмаркетинговый период была выше при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротической миопатии, клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае может потребоваться 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, принимавших статины одновременно с эзетимиба. Однако о случаях рабдомиолиза сообщалось очень редко при монотерапии эзетимиба 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. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Уровень КФК

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

Перед началом лечения

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

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном 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 уровня препарата в плазме крови (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если начальные уровни УК значительно повышены ($> 5 \times \text{ВГН}$), лечение начинать не следует.

В период лечения

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о мышечной боли, слабость или судороги неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов нужно измерять уровни УК. Применение препарата следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены ($> 5 \times \text{ВГН}$) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни УК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию розулипом или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно контролировать уровень УК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови, сохраняется даже после отмены 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 макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Розулип® Плюс в сочетании с гемфиброзилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Розулип® Плюс в комбинации с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при одновременном 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, свидетельствующие о миопатии или возможность развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (таких как сепсис, гипотензия, значительное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства или неконтролируемые судороги).

Влияние 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 проводить 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 чем втрое превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) в послерегистрационный период была выше 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, получавших комбинацию статин и эзетимиб, наблюдалось постепенное повышение уровня трансаминаз ($\geq 3 \times \text{ВМН}$). При приеме комбинации эзетимиб со статинами следует проводить

функциональные печеночные пробы в начале терапии и в соответствии с рекомендациями по статинам.

Раса

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы розувастатина (см. Разделы «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 в азиатских пациентах (см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируемой адекватно дозами розувастатина до 20 мг.

Ингибиторы протеазы

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

Интерстициальная болезнь легких

При применении 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 (устоляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае подозрения на интерстициальную болезнь легких применения 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

вызывать гипергликемию, которая требует лечения. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты 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 в соответствии с национальными инструкциями.

В исследовании JUPITER зарегистрирована общая частота сахарного диабета составляла 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 уровня глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития диабета.

Розулип® Плюс в качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении препарата Розулип® Плюс и других лекарственных средств, способных снижать уровень 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 головокружение период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Розулип® Плюс противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надлежащие средства контрацепции.

В случае необходимости лечение женщины, кормящей грудью, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холестеринснижающую диету, которой следует придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, учитывая риск побочных реакций и соблюдая действующих рекомендаций.

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, которую принимают независимо от приема пищи.

Розулип® Плюс не применяют как гиполипидемическое терапию первой линии. Капсулы Розулип® Плюс 10 мг / 10 мг и 20 мг / 10 мг не применяют для лечения пациентов, нуждающихся дозу розувастатина 40 мг.

Розулип® Плюс следует принимать по ≥ 2 часа до или через ≥ 4 часа после приема секвестранты желчных кислот.

Первичная гиперхолестеринемия

Розулип® Плюс принимают 1 раз в сутки, вечером, независимо от приема пищи. Дозу препарата подбирают индивидуально с учетом начальный уровень ХС ЛПНП, цели лечения и клинического ответа больного проводимую терапию.

Диапазон доз составляет от 10 мг / 10 мг до 40 мг / 10 мг в сутки. Обычно начальная терапевтическая доза составляет 20 мг / 10 мг в сутки или 40 мг / 10 мг в сутки. 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 в возрасте > 70 лет рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг. Этот комбинированный препарат не применяют в качестве терапии первой линии. Комбинированную терапию следует начинать только после подбора подходящей дозы розувастатина или обоих компонентов.

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек

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

Фиксированную комбинацию не применяют в качестве терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать только после подбора подходящего дозирования розувастатина или обоих компонентов.

Капсулы Розулип® Плюс 40 мг / 10 мг противопоказано применять пациентам с нарушением функции почек средней 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 Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Розулип® Плюс не рекомендуется пациентам с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-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. Рекомендованная начальная доза розувастатина у пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг.

Розулип® Плюс не применяют как гиполипидемическое 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 установленной присутствием некоторых типов полиморфизма рекомендуется применение более низкой суточной дозы Розулипа® Плюс.

Дозирование для пациентов со склонностью к развитию миопатии

Рекомендованная начальная доза розувастатина у пациентов с предрасположенностью к развитию миопатии составляет 5 мг. Фиксированную комбинацию не применяют в качестве гиполипидемической терапии 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 Розулипа® 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 с атазанавиром, лопинавира и / 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. Применять противопоказано.

Передозировка

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

Побочные реакции

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек.

Эндокринные расстройства: сахарный диабет¹.

Психические расстройства: депрессия.

Со стороны нервной системы: головная боль, 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 пищеварительной 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, иммуноопосредованных некротическая миопатия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Общие расстройства: астения, отек.

1 - Частота зависит от наличия 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.

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками, преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в $< 1\%$ пациентов в некоторых временных точках в ходе применения препарата в дозе 10 и 20 мг и примерно в 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания белка от нуля или следов до значения + наблюдались при дозе 20 мг. В

большинстве случаев протеинурия уменьшалась 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.

Влияние на скелетную мускулатуру

Поражение скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит), и изредка рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее были отмечены при применении любых доз Розулипа® Плюс, особенно при дозах > 20 мг.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней УК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. Если уровни УК повышенные (> 5 x ВГН), лечение следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»).

Влияние на печень

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

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты: расстройство половой функции; отдельные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении (см. раздел «Особенности применения»).

Частота сообщений о рабдомиолиз, серьезные нарушения со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) больше при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе послерегистрационного применения комбинации розувастатина / эзетимиба идентифицировано такую нежелательную реакцию, как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакцию 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 когнитивные проблемы сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно имеют 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, которые содержатся в капсуле.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° С в недоступном для детей месте.

Упаковка

10 капсул в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

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

Источник инструкции

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