# ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

**КЛІВАС® ПЛЮС**

**(CLIVAS PLUS)**

***Склад:***

*діючі речовини:*

10 мг/10 мг: 1 таблетка містить 10,4 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 10,0 мг розувастатину та 10,0 мг езетимібу;

20 мг/10 мг: 1 таблетка містить 20,8 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 20,0 мг розувастатину та 10,0 мг езетимібу;

40 мг/10 мг: 1 таблетка містить 41,6 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 40,0 мг розувастатину та 10,0 мг езетимібу;

*допоміжні речовини:*

для таблеток 10 мг/10 мг: лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; повідон K-29/32; натрію лаурилсульфат; целюлоза мікрокристалічна 102; гіпромелоза 2910; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка таблетки Opadry Beige 02F270003 (гіпромелоза 2910 (Е 464); заліза оксид жовтий (Е 172); титану діоксид (Е 171); макрогол 4000 (Е 1521); тальк (Е 553b));

для таблеток 20 мг/10 мг: лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; повідон K-29/32; натрію лаурилсульфат; целюлоза мікрокристалічна 102; гіпромелоза 2910; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка таблетки Vivacoat PC-2P-308 (гіпромелоза 6 (Е 464); титану діоксид (Е 171); тальк (Е 553b); макрогол 4000 (Е 1521); заліза оксид жовтий (Е 172));

для таблеток 40 мг/10 мг: лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; повідон K-29/32; натрію лаурилсульфат; целюлоза мікрокристалічна 102; гіпромелоза 2910; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка таблетки Opadry White OY-L-28900 (лактоза, моногідрат; гіпромелоза 2910 (Е 464); титану діоксид (Е 171); макрогол 4000 (Е 1521)).

**Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості.*

*10 мг/10 мг:* бежеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10 мм з тисненням «EL 4» з одного боку;

*20 мг/10 мг:* жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10 мм з тисненням «EL 3» з одного боку;

*40 мг/10 мг:* білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10 мм з тисненням «EL 2» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Ліпідомодифікуючі засоби. Комбінації різних ліпідомодифікуючих засобів. Розувастатин та езетиміб.

Код АТХ С10В А06.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Лікарський засіб містить езетиміб та розувастатин – дві гіполіпідемічні сполуки із взаємодоповнюючими механізмами дії. Він знижує підвищені рівні загального холестерину (загального ХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В (Апо В), тригліцеридів (ТГ) та холестерину не-ЛПВЩ (ХС не-ЛПВЩ), а також збільшує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) шляхом подвійного інгібування абсорбції та синтезу холестерину.

*Розувастатин*

Механізм дії

Розувастатин − це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що обмежує швидкість реакції перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат - попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівнів холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином, зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

*Езетиміб*

Механізм дії

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують всмоктування в кишечнику холестерину та зв’язаних з ним рослинних стеролів. Езетиміб застосовується перорально та має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних лікарських засобів (наприклад статинів, секвестрантів жовчних кислот (смоли), кислотних похідних фібратів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню

езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick Cl-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику.

Місце дії езетимібу – щіткова облямівка тонкої кишки, де він пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи його потрапляння з кишечнику у печінку. У свою чергу, статини знижують синтез холестерину в печінці, а разом ці механізми забезпечують додаткове зниження рівня холестерину. У 2-тижневому клінічному дослідженні за участю 18 пацієнтів з гіперхолестеринемією езетиміб знижував абсорбцію холестерину на 54 % порівняно з плацебо.

Фармакодинамічні ефекти

Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів, а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ. Він також знижує рівень Апо В, ХС не-ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ ЛПДНЩ, а також підвищує рівень Апо А-І (див. таблицю 1). Також розувастатин знижує співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, загальний ХС/ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ/ХС ЛПВЩ і Апо В/Апо А-І.

Таблиця 1

Дозозалежний ефект у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (типу IIa та IIb) (скоригована середня зміна у % від вихідного рівня)

| Доза | N | ХС ЛПНЩ | Загальний ХС | ХС ЛПВЩ | ТГ | ХС не-ЛПВЩ | Апо В | Апо А-І |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Плацебо | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 мг | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 мг | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 мг | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 мг | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу, а через 2 тижні лікування ефект становить 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та підтримується надалі.

*Езетиміб*

Для визначення селективності езетимібу у інгібуванні абсорбції холестерину було проведено низку доклінічних досліджень. Езетиміб інгібував абсорбцію [$^{14}$C]-холестерину, не впливаючи на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів A і D.

Епідеміологічні дослідження встановили прямопропорційну залежність показників серцево-судинної захворюваності та смертності від рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ і обернено пропорційну залежність від рівня ХС ЛПВЩ. Застосування езетимібу разом зі статином ефективно знижує ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та ГКС в анамнезі.

*Одночасне застосування розувастатину і езетимібу*

Клінічна ефективність

Метою 6-тижневого рандомізованого подвійно сліпого клінічного випробування з паралельними групами була оцінка безпеки та ефективності езетимібу (10 мг), доданого до постійної терапії розувастатином, у порівнянні із застосуванням поступово підвищуваних доз розувастатину від 5 до 10 мг або від 10 до 20 мг (n = 440). Зведені дані продемонстрували, що застосування езетимібу, доданого до постійної терапії розувастатином в дозі 5 мг або 10 мг, знижує рівень холестерину ЛПНЩ на 21 %. Навпаки, подвоєння дози розувастатину до 10 мг або 20 мг дало змогу знизити рівень холестерину ЛПНЩ на 5,7 % (різниця між групами 15,2 %, p < 0,001).

Окреме застосування схеми езетиміб плюс розувастатин у дозі 5 мг знижувало рівень холестерину ЛПНЩ більше, ніж застосування розувастатину в дозі 10 мг (різниця 12,3 %, p < 0,001), а застосування схеми езетиміб плюс розувастатин 10 мг знижувало рівень холестерину ЛПНЩ більше, ніж застосування розувастатину в дозі 20 мг (різниця 17,5 %, p < 0,001).

6-тижневе рандомізоване дослідження було розроблене для вивчення ефективності та безпеки застосування розувастатину у дозі 40 мг як окремо, так і у комбінації з езетимібом у дозі 10 мг для пацієнтів з високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (n = 469). У групі, яка отримувала розувастатин/езетиміб, значно більша кількість пацієнтів досягла цільового ATP III значення холестерину ЛПНЩ (< 100 мг/дл, 94,0 % проти 79,1 %, p < 0,001), ніж у групі монотерапії розувастатином. Застосування розувастатину в дозі 40 мг забезпечило ефективне поліпшення атерогенного ліпідного профілю у цій популяції з високим ризиком.

У рандомізованому відкритому 12-тижневому дослідженні вивчали рівень зниження ЛПНЩ у кожній групі лікування (розувастатин 10 мг/езетиміб 10 мг, розувастатин 20 мг/езетиміб 10 мг, симвастатин 40 мг/езетиміб 10 мг, симвастатин 80 мг/езетиміб 10 мг). У групах комбінацій з низькими дозами розувастатину зниження вихідного рівня становило 59,7 %, що значно перевершувало результат у групах комбінацій з низькими дозами симвастатину (55,2 % (p < 0,05)). Лікування з використанням комбінацій з високими дозами розувастатину знижувало рівень холестерину ЛПНЩ на 63,5 % порівняно із 57,4 % при застосуванні комбінацій з високими дозами симвастатину (p < 0,001).

Пацієнти дитячого віку

Європейська агенція з лікарських засобів відмінила зобов’язання надавати результати досліджень застосування лікарського засобу для зниження рівня холестерину у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації про застосування дітям).

*Фармакокінетичні властивості*

Комбінована терапія розувастатином та езетимібом

Одночасне застосування 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу у пацієнтів із гіперхолестеринемією призвело до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза. Не можна виключити фармакодинамічну взаємодію між розувастатином та езетимібом, що може призвести до виникнення побічних реакцій.

*Розувастатин*

Абсорбція. Після перорального прийому максимальна концентрація розувастатину в плазмі крові досягається приблизно через 5 годин. Абсолютна біодоступність становить

близько 20 %.

Розподіл. Розувастатин екстенсивно захоплюється печінкою, яка є первинною ділянкою синтезу холестерину та кліренсу ХС ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном.

Біотрансформація. Лише близько 10 % розувастатину метаболізується. Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини продемонстрували, що розувастатин у незначній мірі метаболізується ферментами системи цитохрому Р450. . Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними ідентифікованими метаболітами є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, а лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На частку розувастатину припадає понад 90 % циркулюючої активності інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

Виведення. Близько 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з калом (складається з абсорбованої та неабсорбованої діючої речовини), решта виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин і не збільшується при підвищенні дози. Середнє геометричне значення плазмового кліренсу становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %).

Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, печінкове захоплення розувастатину відбувається за участю мембранного транспортера OATP-C, що відіграє важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність. Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. Змін фармакокінетичних параметрів розувастатину після багаторазового його застосування у добовій дозі не спостерігалося.

*Окремі популяції*

Вік та стать. Вік та стать пацієнта не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Експозиція у дітей та підлітків з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією є подібною до або нижчою за експозицію у дорослих пацієнтів з дисліпідемією (див. нижче пункт «Пацієнти дитячого віку»).

Раса. Результати фармакокінетичних досліджень вказують на те, що у пацієнтів монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців) порівняно з особами європеоїдної раси спостерігається приблизно 2-кратне підвищення медіанних значень AUC та $C_{max}$ розувастатину; у індійців спостерігається приблизно 1,3-кратне підвищення медіанних значень AUC та $C_{max}$.

Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці між групами пацієнтів європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок. У дослідженні у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок змін плазмових концентрацій розувастатину або N-десметил-метаболіту у осіб зі слабкою чи помірною недостатністю відзначено не було. У пацієнтів з тяжким порушенням функції

нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину в плазмі крові зростала у 3 рази, а концентрація N-дисметилу – у 9 разів порівняно з показниками у здорових добровольців.

Плазмова концентрація розувастатину у рівноважному стані у пацієнтів, які проходять гемодіаліз, були приблизно на 50 % вищими ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки. У дослідженні, в якому взяли участь пацієнти з різним ступенем порушення функції печінки, не було виявлено ознак посиленого впливу розувастатину на пацієнтів з балом 7 чи нижче за шкалою Чайлда – П'ю. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлда – П'ю спостерігалось посилення системної експозиції щонайменше в 2 рази порівняно з пацієнтами з нижчими балами за шкалою Чайлда – П'ю.

Немає досвіду застосування лікарського засобу пацієнтам з балом вище 9 за шкалою Чайлда – П'ю.

Генетичний поліморфізм. Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, включаючи розувастатин, відбувається за участю білків-транспортерів OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик посиленого впливу розувастатину. Поліморфізм SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA асоціюється з вищою експозицією (AUC) розувастатину порівняно з генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Специфічне генотипування в клінічній практиці не передбачене, але пацієнтам, у яких виявлено ці типи поліморфізму, рекомендується менша добова доза розувастатину/езетимібу.

Пацієнти дитячого віку. У двох дослідженнях фармакокінетики розувастатину (в лікарській формі таблеток) за участю дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком 10–17 років або 6–17 років (усього 214 пацієнтів) експозиція лікарського засобу була такою ж або нижчою за експозицію у дорослих пацієнтів. Експозиція розувастатину була передбаченою щодо дози та тривалості прийому протягом більш ніж 2 роки спостережень.

*Езетиміб*

Абсорбція. Після перорального прийому езетиміб швидко абсорбується та активно кон'югує з утворенням фармакологічно активного фенольного глюкуроніду (езетиміб-глюкуроніду). Середня максимальна плазмова концентрація ($C_{max}$) езетимібу-глюкуроніду досягається через 1–2 години, а езетимібу — через 4–12 годин. Абсолютну біодоступність езетимібу визначити неможливо, оскільки ця сполука практично не розчиняється у водних середовищах, придатних для ін'єкції.

Одночасний прийом їжі (з низьким або високим вмістом жиру) не впливає на пероральну біодоступність езетимібу. Езетиміб можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід зв'язуються з білками плазми крові людини на 99,7 % і 88–92 % відповідно.

Біотрансформація. Метаболізм езетимібу відбувається в тонкому кишечнику і печінці шляхом глюкуронідної кон'югації (реакція II фази) з подальшою екскрецією з жовчю.

Мінімальний окисний метаболізм (реакція I фази) спостерігався в усіх досліджуваних видів. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід є основними речовинами, що визначаються в плазмі крові, на них припадає приблизно 10–20 % і 80–90 % від загального вмісту лікарського засобу в плазмі крові відповідно. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід повільно виводяться з плазми крові в процесі кишково-печінкової рециркуляції. Період напіввиведення езетимібу та езетимібу-глюкуроніду становить близько 22 годин.

Виведення. Після перорального застосування 20 мг $^{14}$C-езетимібу у добровольців на частку загального езетимібу припадало близько 93 % загальної радіоактивності в плазмі крові. Приблизно 78 % і 11 % прийнятої радіоактивної дози було виведено з калом і сечею відповідно протягом 10 днів. Через 48 годин у плазмі крові не спостерігалось вимірюваних рівнів радіоактивності.

*Окремі популяції*

Вік та стать. У пацієнтів літнього віку (від 65 років) концентрація у плазмі крові загального езетимібу приблизно вдвічі перевищує таку у пацієнтів молодшого віку (18–45 років). У пацієнтів літнього віку і молодих пацієнтів, які отримують езетиміб, зниження рівня ХС ЛПНЩ і профіль безпеки є порівнянними. Тому пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне. У жінок плазмова концентрація загального езетимібу трохи перевищує (приблизно на 20 %) таку у чоловіків. У чоловіків та жінок, які отримують езетиміб, зниження рівня ХС ЛПНЩ і профіль безпеки є порівняними. Тому стать пацієнта не є підставою для коригування дози лікарського засобу.

Порушення функції нирок. Після застосування однократної дози 10 мг езетимібу у пацієнтів з тяжкою формою захворювання нирок (n = 8; середній кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв/1,73 м$^2$) середнє значення AUC загального езетимібу підвищувалось приблизно в 1,5 раза порівняно з показником у здорових добровольців (n = 9). Цей результат не вважається клінічно значущим. Пацієнтам з порушенням функції нирок коригування дози не потрібне.

У цьому дослідженні у одного пацієнта (який після трансплантації нирок отримував багато лікарських засобів, включаючи циклоспорин) експозиція загального езетимібу була вищою у 12 разів.

Порушення функції печінки. Після застосування однократної дози 10 мг езетимібу у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості (5 або 6 балів за шкалою Чайлда – П'ю) середнє значення AUC загального езетимібу підвищувалось приблизно в 1,7 раза порівняно з показником у здорових добровольців. Протягом 14-денного дослідження, під час якого езетиміб застосовували у дозі 10 мг щодня, у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня тяжкості (7–9 балів за шкалою Чайлда – П'ю ) середнє значення AUC загального езетимібу збільшувалось приблизно в 4 рази в 1-й та на 14-й день порівняно з показником у здорових добровольців. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості коригування дози не потрібне. Через невідомий вплив посиленої експозиції езетимібу пацієнтам з порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня тяжкості (> 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю) не рекомендується застосовувати лікарський засіб.

Пацієнти дитячого віку. У дітей віком ≥ 6 років та дорослих фармакокінетичні показники езетимібу є подібними. Дані щодо фармакокінетики у дітей віком < 6 років відсутні. Досвід клінічного застосування дітям та підліткам включає пацієнтів з гомозиготною сімейною

гіперхолестеринемією, гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією та ситостеролемією.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Первинна гіперхолестеринемія

Лікарський засіб Клівас® Плюс показаний як допоміжна терапія до дієти для лікування первинної гіперхолестеринемії (типу IIа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) у дорослих пацієнтів, у яких достатній контроль захворювання досягається одночасним застосуванням розувастатину та езетимібу як монокомпонентних лікарських засобів в тих самих дозах, які містить фіксована комбінація.

Профілактика серцево-судинних захворювань

Клівас® Плюс показаний для замісної терапії дорослих пацієнтів, стан яких належним чином контролюється за допомогою супутнього застосування розувастатину та езетимібу як окремих лікарських засобів у тих самих дозах, що входять до складу комбінованого лікарського засобу, з метою зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та гострим коронарним синдромом (ГКС) в анамнезі.

***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини (розувастатину, езетимібу) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі стійке підвищення сироваткових рівнів трансаміназ невідомої етіології та підвищення сироваткового рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність, годування груддю. Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не використовують належні засоби контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Міопатія (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з комбінацією софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутня терапія циклоспорином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам з факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу застосування дози 40 мг/10 мг протипоказане. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);

- гіпотиреоз;

- спадкові м’язові захворювання в особистому чи сімейному анамнезі;

- наявність в анамнезі токсичного впливу на м’язи, на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;

- зловживання алкоголем;

- ситуації, у яких може виникати підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові;

- належність до монголоїдної раси;

- супутнє застосування фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Пов’язані з розувастатином

*Вплив супутніх лікарських засобів на розувастатин*

*Інгібітори транспортних білків*

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину із лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

*Тикагрелор*

Тикагрелор може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) і рабдоміолізу.

*Циклоспорин*

При одночасному застосуванні розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, що спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування розувастатину та циклоспорину не впливало на концентрацію циклоспорину в плазмі крові.

*Інгібітори протеази*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може

значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та $C_{max}$ розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного коригування дози розувастатину з огляду на очікуване зростання його експозиції (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 2).

*Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби*

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводить до збільшення значень $C_{max}$ та AUC розувастатину удвічі (див. розділ «Особливості застосування»).

Зважаючи на дані спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, ймовірно, за рахунок того, що вони можуть спричиняти міопатію, коли їх застосовують окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).Таким пацієнтам також слід починати терапію розувастатином з дози 5 мг.

*Езетиміб*

Одночасне застосування 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу у пацієнтів із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (див. таблицю 2). Не можна виключити фармакодинамічну взаємодію між розувастатином та езетимібом, що може призвести до виникнення побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

*Антациди*

Одночасне застосування розувастатину з суспензією антацидів, що містить алюміній та магнію гідроксид, призвело до зниження концентрації розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш виражений, коли антацид застосовували через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

*Еритроміцин*

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину призводило до зниження AUC розувастатину на 20 %, а Cmax — на 30 %. Така взаємодія може бути зумовлена посиленням перистальтики кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

*Ферменти цитохрому Р450*

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не є інгібітором чи індуктором ізоферментів цитохрому Р450. Крім того, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Тому не очікується взаємодій в результаті метаболізму, пов’язаного з ферментами цитохрому Р450. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

*Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину (див. також таблицю 2)*

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція лікарського засобу (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із розувастатином; наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом доза розувастатину становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні із комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза).

Якщо лікарський засіб збільшує AUC розувастатину менш, ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози розувастатину до понад 20 мг.

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

| Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше ніж у 2 рази | | |
|---|---|---|
| Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє | Режим дозування розувастатину | Зміни AUC розувастатину* |
| Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг/100 мг/100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 7,4 раза |
| Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців | 10 мг один раз на добу, 10 днів | ↑ 7,1 раза |
| Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів | 5 мг, одноразова доза | ↑ 5,2 раза |
| Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів | 5 мг, одноразова доза | ↑ 3,8 раза |
| Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 3,1 раза |
| Велпатасвір 100 мг один раз на добу | 10 мг, одноразова доза | ↑ 2,7 раза |
| Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу/ дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів | 5 мг, одноразова доза | ↑ 2,6 раза |
| Терифлуномід | Дані відсутні | ↑ 2,5 раза |
| Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 2,3 раза |
| Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів | 5 мг один раз на добу, 7 днів | ↑ 2,2 раза |
| Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів | 20 мг один раз на добу, 7 днів | ↑ 2,1 раза |
| Капматиніб 400 мг двічі на добу | 10 мг, одноразова доза | ↑ 2,1 раза |
| Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години | 20 мг, одноразова доза | ↑ 2 рази |
| Фостаматиніб 100 мг двічі на день | 20 мг, одноразова доза | ↑ 2,0 рази |
| Фебуксостат 120 мг один раз на добу | 10 мг, одноразова доза | ↑ 1,9 раза |
| Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів | 80 мг, одноразова доза | ↑ 1,9 раза |
| Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази | | |

| | | |
|---|---|---|
| Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє | Режим дозування розувастатину | Зміни AUC розувастатину* |
| Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 1,6 раза |
| Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів | 10 мг один раз на добу, 7 днів | ↑ 1,5 раза |
| Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 1,4 раза |
| Дронедарон 400 мг двічі на добу | Дані відсутні | ↑ 1,4 раза |
| Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів | 10 мг, одноразова доза | ↑ 1,4 раза ** |
| Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів | 10 мг один раз на добу, 14 днів | ↑ 1,2 раза ** |
| Зниження AUC розувастатину | | |
| Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє | Режим дозування розувастатину | Зміни AUC розувастатину* |
| Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів | 80 мг, одноразова доза | ↓ 20 % |
| Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів | 20 мг, одноразова доза | ↓ 47 % |

* Дані, представлені як зміна в х разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різниці відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення – ↓.

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, в таблиці 2 подано найбільш значуще співвідношення.

Лікарські засоби/ комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на показник AUC розувастатину при одночасному застосуванні: алеглітазар 0,3 мг протягом 7 днів; фенофібрат 67 мг 3 рази на добу, 7 днів; флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів; фозампренавір 700 мг / ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 8 днів; кетоконазол 200 мг 2 рази на добу, 7 днів; рифампін 450 мг 1 раз на добу, 7 днів; силімарин 140 мг 3 рази на добу, 5 днів.

*Вплив розувастатину на супутні лікарські засоби*

*Антагоністи вітаміну К* . Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку лікування або при підвищенні дози розувастатину одночасне застосування антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину або іншого кумаринового антикоагулянту) може призвести до збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Припинення застосування або зниження дози розувастатину може призвести до зменшення МНВ. У таких ситуаціях бажано здійснювати відповідний контроль МНВ.

*Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)*. Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. При підборі дози пероральних контрацептивів слід враховувати такі підвищення плазмових рівнів лікарських засобів. Немає даних щодо фармакокінетики лікарських засобів у пацієнтів, які одночасно отримують розувастатин та ГЗТ, тому не можна виключити вплив розувастатину на фармакокінетику ГЗТ. Однак зазначена комбінація широко застосовувалася жінкам в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

*Інші лікарські засоби*

*Дигоксин*

За даними спеціальних досліджень клінічно значущої взаємодії із дигоксином не очікується.

*Фузидова кислота*

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводилися. Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, може зростати при одночасному застосуванні фузидової кислоти системної дії зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний, фармакокінетичний чи обидва) поки невідомий. Повідомлялось про розвиток рабдоміолізу (включно з летальними наслідками) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Якщо виникає необхідність у застосуванні фузидової кислоти системної дії, терапію розувастатином слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою (див. також розділ «Особливості застосування»).

Пов’язані з езетимібом

У доклінічних дослідженнях було показано, що езетиміб не індукує ферменти цитохрому P450, що метаболізують лікарський засіб. Не спостерігалося клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між езетимібом та лікарськими засобами, які, як відомо, метаболізуються цитохромами P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 та 3A4 або N-ацетилтрансферазою.

У клінічних дослідженнях взаємодій під час одночасного застосування езетиміб не впливав на фармакокінетику дапсону, декстрометорфану, дигоксину, пероральних контрацептивів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу), гліпізиду, толбутаміду або мідазоламу. При одночасному прийомі з езетимібом циметидин не впливав на біодоступність езетимібу.

*Антациди*

Одночасне застосування антацидів знижувало швидкість всмоктування езетимібу, але не впливало на його біодоступність. Таке зниження швидкості всмоктування не вважається клінічно значущим.

*Холестирамін*

Одночасне застосування холестираміну зменшувало середнє значення площі під кривою (AUC) загального езетимібу (езетиміб езетимібу глюкуронід) приблизно на 55 %. Ця взаємодія може зумовити поступове зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), спричинене додаванням езетимібу до холестираміну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Фібрати*

Лікарі повинні пам’ятати про можливий ризик розвитку жовчнокам’яної хвороби та захворювання жовчного міхура у пацієнтів, які отримують фенофібрат та езетиміб (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У разі виникнення підозри на жовчнокам’яну хворобу у пацієнта, який отримує езетиміб та фенофібрат, слід виконати обстеження жовчного міхура і припинити таку терапію (див. розділ «Побічні реакції»). Одночасне застосування фенофібрату або гемфіброзилу помірно підвищувало загальну концентрацію езетимібу (приблизно в 1,5 та 1,7 раза відповідно).

Одночасне застосування езетимібу з іншими фібратами не вивчалось.

Фібрати можуть посилити екскрецію холестерину в жовч, що призводить до розвитку жовчнокам'яної хвороби. У дослідженнях на тваринах езетиміб іноді підвищував рівень холестерину в жовчі жовчного міхура, але не у всіх видів. Не можна виключити літогенний ризик, пов'язаний із терапевтичним застосуванням езетимібу.

*Статини*

При одночасному застосуванні езетимібу з аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином або розувастатином не було виявлено клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

*Циклоспорин*

У дослідженні за участю восьми пацієнтів після трансплантації нирки із кліренсом креатиніну > 50 мл/хв, які отримували стабільні дози циклоспорину, однократна доза 10 мг призвела до збільшення в 3,4 раза (від 2,3 до 7,9 раза) середнього значення AUC загального езетимібу порівняно з відповідним показником у здорових учасників контрольної групи, які отримувала езетиміб окремо, у іншому дослідженні (n = 17). В іншому дослідженні у пацієнта після трансплантації нирки з тяжкою нирковою недостатністю, який отримував циклоспорин та багато інших лікарських засобів, експозиція загального езетимібу у 12 разів перевищувала таку у контрольних учасників, які отримували лише езетиміб. У перехресному дослідженні з двома періодами, у якому взяли участь 12 здорових добровольців, щоденне застосування 20 мг езетимібу протягом 8 днів та одноразовий прийом циклоспорину в дозі 100 мг на 7-й день призвели до збільшення AUC циклоспорину в середньому на 15 % (у діапазоні від зниження на 10 % до підвищення на 51 %) порівняно із застосуванням лише циклоспорину у дозі 100 мг однократно. Контрольоване дослідження впливу езетимібу при його одночасному застосуванні з циклоспорином на експозицію циклоспорину у пацієнтів після трансплантації нирки не проводилось. Слід бути обережними, починаючи прийом езетимібу з циклоспорином. Слід контролювати концентрацію циклоспорину у пацієнтів, які отримують езетиміб та циклоспорин (див. розділ «Особливості застосування»).

*Антикоагулянти*

Одночасне застосування езетимібу (10 мг один раз на добу) не впливало на біодоступність варфарину та протромбіновий час у дослідженні за участю дванадцяти здорових дорослих чоловіків. Однак у період післяреєстраційного застосування повідомлялось про підвищення МНВ у пацієнтів, які приймали езетиміб одночасно з варфарином або флуїндіоном. У разі одночасного застосування комбінації розувастатин/езетиміб з варфарином, іншим кумариновим антикоагулянтом або флуїндіоном слід належним чином контролювати МНВ (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти*

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих. Ступінь взаємодії лікарських засобів у дітей невідомий.

***Особливості застосування.***

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками та переважно канальцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, і у більшості випадків була тимчасовою або переривчастою. Протеїнурія не була передвісником гострої або прогресуючої хвороби нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетні м'язи

Ураження скелетних м'язів, наприклад міалгія, міопатія та рідко рабдоміоліз, спостерігались у пацієнтів при застосуванні розувастатину та езетимібу, зокрема у дозах > 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а тому, таку комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота повідомлень про випадки рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період була вищою у разі застосування дози 40 мг.

При підозрі на міопатію, що проявляється симптомами з боку м'язів або підвищенням рівня креатинкінази більше, ніж у 10 разів від верхньої межі норми, слід негайно припинити прийом лікарського засобу та будь-якого іншого лікарського засобу, який пацієнт приймає одночасно. Усіх пацієнтів, які починають лікування лікарським засобом, діючими речовинами якого є езетиміб у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, потрібно поінформувати про ризик виникнення міопатії та необхідність терміново повідомляти про появу болю у м'язах, млявості або слабкості нез'ясованої етіології.

Відомо, що у міжнародне дослідження IMPROVE- IT було рандомізовано 18144 пацієнти з ІХС та ГКС в анамнезі для отримання лікарського засобу, що містить езетиміб/симвастатин 10/40 мг на добу (n = 9067) або симвастатин 40 мг на добу (n = 9077). Під час подальшого спостереження із середньою тривалістю 6 років частота виникнення міопатії становила 0,2 % при застосуванні комбінації езетиміб/симвастатин і 0,1 % при застосуванні симвастатину, а міопатія визначалася як слабкість або біль у м'язах невідомої етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові, у ≥ 10 разів від ВМН, або з рівнем креатинкінази при двох послідовних обстеженнях, у ≥ 5 і ˂ 10 разів від ВМН. Частота виникнення рабдоміолізу становила 0,1 % при застосуванні комбінації езетиміб/симвастатин і 0,2 % при застосуванні симвастатину, при цьому гострий рабдоміоліз визначався як слабкість або біль у м'язах невідомої етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові, у ≥ 10 разів від ВМН, з підтвердженням ураження нирок, ≥ 5 разів від ВМН і ˂ 10 разів від ВМН з підтвердженням ураження нирок у двох випадках поспіль або з рівнем креатинкінази ≥ 10000 мк Од./мл без ознак ураження нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

У ході клінічних досліджень за участю понад 9000 пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які були рандомізовані для отримання комбінації езетимібу 10 мг зі статином 20 мг на добу (n = 4650) або плацебо (n = 4620) (середній період спостереження 4,9 року), кількість випадків міопатії становила 0,2 % при застосуванні езетимібу в комбінації із симвастатином та 0,1 % при застосуванні плацебо (див. розділ «Побічні реакції»).

Рівень креатинкінази

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значного фізичного навантаження або за наявності правдоподібної альтернативної причини підвищення рівня КК, яка може заважати інтерпретації результатів.

Якщо вихідний рівень КК значно підвищений (> 5 разів вище ВМН), протягом 5–7 днів необхідно зробити додатковий підтверджувальний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результат повторного аналізу підтверджує вихідний рівень КК більше ніж в 5 разів перевищує ВМН, застосування лікарського засобу не слід розпочинати.

Перед початком лікування

Слід з обережністю призначати комбінацію розувастатин/езетиміб та інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази пацієнтам, які мають фактори ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

· порушення функції нирок;

· гіпотиреоз;

· наявність спадкових м'язових захворювань в особистому або сімейному анамнезі;

· наявність в анамнезі токсичного впливу на м'язи, спричиненого іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;

· зловживання алкоголем;

· вік > 70 років;

· ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»);

· супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів слід зважити ризики, пов'язані з лікуванням, порівняно з очікуваною користю та рекомендується проводити клінічний моніторинг. Якщо вихідний рівень КК значно підвищений (> 5 разів вище ВМН), лікування не слід починати.

Під час лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про незрозумілого походження м'язовий біль, м'язову слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів слід визначити рівень КК. Слід припинити лікування, якщо рівень КК значно підвищений (> 5 × ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КК ≤ 5 × ВМН). Якщо симптоми минають і рівень КК повертається до норми, можна розглянути питання про повторне призначення розувастатину або альтернативного інгібітора ГМГ-КоА-редуктази у мінімальній дозі та під ретельним контролем стану пацієнта. Регулярний контроль рівня КК у пацієнтів без вказаних вище симптомів не потрібен. Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після лікування статинами, включно з розувастатином. Клінічно ІОНМ характеризується слабкістю проксимальних м'язів та підвищенням сироваткового рівня креатинкінази, що зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами.

Повідомлялося, що у деяких випадках статини викликають або загострюють попередньо наявну міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів зазначених вище захворювань, застосування лікарського засобу Клівас® Плюс слід припинити. Повідомлялося про рецидиви при першому або повторному застосуванні того самого або іншого статину.

У клінічних випробуваннях не було отримано доказів посилення впливу на скелетні м'язи у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин та супутню терапію. Однак збільшення частоти міозиту та міопатії спостерігалось у пацієнтів, які отримували інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, зокрема гемфіброзилом, а також із циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Тому не рекомендується застосовувати лікарський засіб разом із гемфіброзилом. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні розувастатину у комбінації із фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно із потенційними ризиками, пов'язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при одночасному застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розувастатин не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами фузидової кислоти системної дії або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, у яких застосування фузидової кислоти системної дії вважається необхідним, лікування статинами слід припинити на весь термін лікування фузидовою кислотою. Повідомлялося про рабдоміоліз (в тому числі декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували комбінацію фузидової кислоти та статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід порадити негайно звернутися по медичну допомогу, якщо вони відчувають будь-які симптоми м'язової слабкості, болю або хворобливої чутливості. Терапію статинами можна повторно поновити через сім днів після останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли потрібна фузидова кислота системної пролонгованої дії, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного призначення розувастатину та фузидової кислоти слід розглядати тільки в кожному конкретному випадку, а застосування здійснювати під ретельним медичним наглядом.

Лікарський засіб не слід призначати пацієнтам з гострими, серйозними станами, що вказують на міопатію, або з факторами ризику розвитку ниркової недостатності на фоні рабдоміолізу (наприклад, сепсис, артеріальна гіпотензія, серйозне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні чи електролітні порушення або неконтрольовані судоми).

Тяжкі шкірні побічні реакції.

При застосуванні розувастатину повідомлялося про важкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та реакцію на лікарські засоби з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), що можуть бути небезпечними для життя або мати летальні наслідки (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за станом пацієнтів під час лікування. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про цю реакцію, застосування лікарського засобу слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування.

Якщо при застосуванні лікарського засобу у пацієнта розвинулася серйозна реакція, наприклад, SJS або DRESS, лікування цим лікарським засобом у даного пацієнта ні в якому разі

не повинно відновлюватися.

Вплив на печінку

Оскільки ефекти підвищеного вмісту езетимібу у пацієнтів із печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеня невідомі, лікарський засіб не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів.

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки.

Рекомендується проводити функціональні печінкові проби через 3 місяці після початку застосування розувастатину. Якщо рівні сироваткових трансаміназ перевищують верхню межу норми більш ніж у 3 рази, застосування комбінації розувастатин/езетиміб слід припинити або знизити дозу лікарського засобу. Під час післяреєстраційного застосування частота серйозних небажаних явищ з боку печінки (переважно випадків підвищення рівнів печінкових трансаміназ) була вищою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, спричиненою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, перед початком застосування комбінації розувастатин/езетиміб необхідно провести лікування основного захворювання.

Печінкові ферменти

Під час контрольованих клінічних випробувань у пацієнтів, які застосовували комбінацію статин та езетиміб, спостерігалося поступове підвищення рівнів трансаміназ (≥ 3 разів від верхньої межі норми). При прийомі комбінації езетиміб зі статином слід проводити функціональні печінкові проби на початку терапії та згідно з рекомендаціями щодо застосування статину.

У міжнародне дослідження «Ефективність Віторину в покращанні результатів зниження серцево-судинного ризику» (IMPROVE- IT) було рандомізовано 18144 пацієнти з ІХС та ГКС в анамнезі для отримання комбінації езетиміб/симвастатин 10/40 мг на добу (n = 9067) або симвастатину 40 мг на добу (n = 9077). Під час подальшого спостереження із середньою тривалістю 6 років частота підвищення рівнів трансаміназ (≥ 3 × ВМН) становила 2,5 % при застосуванні езетимібу/симвастатину і 2,3 % при застосуванні симвастатину.

Інтерстиціальне захворювання легень

При застосуванні деяких статинів, особливо при довготривалій терапії, повідомлялось про розвиток інтерстиціального захворювання легень (див. розділ «Побічні реакції»). Можливі ознаки можуть включати задишку, непродуктивний кашель та погіршення загального самопочуття (втома, зниження маси тіла та лихоманка). Якщо виникає підозра, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, терапію статинами слід припинити.

Цукровий діабет

Деякі дані свідчать про те, що статини, як клас, підвищують рівень глюкози крові та у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету можуть зумовлювати рівень гіперглікемії, при якому необхідне лікування як при цукровому діабеті. Однак зниження судинного ризику внаслідок застосування статинів переважає ризик розвитку гіперглікемії, тому останній не є підставою для припинення лікування статинами. У пацієнтів, які піддаються ризику розвитку діабету (рівень глюкози натще 5,6−6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м$^2$, підвищені

рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія), слід контролювати як клінічні, так і біохімічні показники згідно з національними керівництвами.

У дослідженні JUPITER зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі розувастатину та 2,3 % у групі плацебо, переважно у пацієнтів з рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Антикоагулянти

У разі додавання комбінації розувастатин/езетиміб до варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту, або флуїндіону слід належним чином контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Циклоспорин

Див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Фібрати

Безпека та ефективність застосування езетимібу з фібратами не встановлені (див. інформацію вище та розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі виникнення підозри на жовчнокам’яну хворобу у пацієнта, який отримує комбінацію розувастатин/езетиміб та фенофібрат, слід виконати обстеження жовчного міхура і припинити таку терапію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Інгібітори протеази

Підвищення системної експозиції розувастатину спостерігалося в осіб, які отримували розувастатин одночасно з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід враховувати як користь від зниження рівнів ліпідів під впливом лікарського засобу у пацієнтів з ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові на початку терапії та при поступовому підвищенні дози розувастатину у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування лікарського засобу з деякими інгібіторами протеази не рекомендується до проведення коригування дози розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Раса

У дослідженнях фармакокінетики розувастатину спостерігалось зростання експозиції розувастатину у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з представниками європеоїдної раси (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Діти

Оцінка лінійного росту (зріст), маси тіла, ІМТ (індексу маси тіла) та вторинних характеристик статевого дозрівання за Таннером у дітей віком від 6 до 17 років, які приймали розувастатин, обмежена періодом тривалістю 2 роки. Після 2 років досліджуваного лікування жодного впливу

на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічному дослідженні у дітей та підлітків, які приймали розувастатин протягом 52 тижнів, підвищення рівня КК > 10 разів вище ВНМ та симптоми з боку м'язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

Ефективність та безпеку застосування езетимібу пацієнтам віком від 6 до 10 років із гетерозиготною сімейною або несімейною гіперхолестеринемією оцінювали в 12-тижневому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні. Ефекти езетимібу протягом періоду лікування > 12 тижнів у цій віковій групі не досліджували.

Не досліджувалося застосування езетимібу пацієнтам віком до 6 років.

Ефективність та безпека застосування езетимібу, що призначався у комбінації з симвастатином пацієнтам віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, оцінювалися в контрольованому клінічному дослідженні за участю хлопчиків (стадія Таннера II або вище) та дівчаток (не менше ніж через рік після менархе).

Безпека та ефективність застосування езетимібу разом із симвастатином дітям віком до 10 років не вивчалися.

Довгострокова ефективність терапії езетимібом пацієнтів віком до 17 років для зниження захворюваності та летальних випадків у зрілому віці не досліджувалася.

*Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш, ніж приймати цей лікарський засіб.*

*Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.*

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Лікарський засіб Клівас® Плюс протипоказаний під час вагітності та годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

Вагітність

*Розувастатин*. Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину суттєво важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь застосування лікарського засобу у період вагітності. Дослідження на тваринах дають обмежені докази репродуктивної токсичності. У разі настання вагітності у період застосування лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.

*Езетиміб*. Немає клінічних даних щодо застосування езетимібу під час вагітності.

Дослідження монотерапії езетимібом на тваринах не надали жодних доказів прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність, ембріофетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.

Період годування груддю

*Розувастатин.* Відомо, що розувастатин екскретується у молоко щурів. Немає даних щодо екскреції розувастатину у грудне молоко людини (див. розділ «Протипоказання»).

*Езетиміб*. У дослідженнях на щурах було встановлено, що езетиміб виділяється у молоко. Невідомо, чи виділяється езетиміб з грудним молоком у людини.

Фертильність

Немає даних клінічних випробувань щодо впливу езетимібу або розувастатину на фертильність у людини. Езетиміб не впливав на фертильність самців або самок щурів, розувастатин у високих дозах демонстрував тестикулярну токсичність у мавп та собак.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Комбінація розувастатин/езетиміб не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Дослідження впливу розувастатину та/або езетимібу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводились. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати, що під час лікування може виникнути запаморочення.

***Спосіб застосування та дози.***

Дозування

Пацієнт повинен дотримуватись відповідної гіполіпідемічної дієти і продовжувати її дотримуватись під час лікування лікарським засобом Клівас® Плюс.

Лікарський засіб Клівас® Плюс не підходить для початкової терапії. Починати лікування слід лише монокомпонентними лікарськими засобами та у разі необхідності коригувати їх дозу, а після визначення потрібних доз можливий перехід на застосування комбінованого лікарського засобу з відповідним фіксованим дозуванням.

Пацієнти повинні застосовувати лікарський засіб у дозуванні, що відповідає дозам попереднього лікування. Рекомендована доза становить одну таблетку на добу.

*Супутнє застосування секвестрантів жовчних кислот*

Лікарський засіб Клівас® Плюс слід приймати за ≥ 2 години до або через ≥ 4 години після застосування секвестранту жовчних кислот.

*Пацієнти літнього віку*

Для пацієнтів у віці > 70 років початкова доза розувастатину становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Комбінований лікарський засіб не підходить для початкової терапії. Починати лікування слід лише монокомпонентами та у разі необхідності коригувати їх дозу, а після визначення потрібних доз можливий перехід на застосування комбінованого лікарського засобу з відповідним фіксованим дозуванням.

*Порушення функції нирок*

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості коригування дози не потрібне.

Для пацієнтів з порушенням функції середнього ступеня тяжкості нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) рекомендована початкова доза розувастатину становить 5 мг.

Пацієнтам з порушенням функції середнього ступеня тяжкості нирок застосування дози 40 мг/10 мг протипоказане.

Пацієнтам з тяжким ступенем порушенням функції нирок протипоказане застосування лікарського засобу Клівас® Плюс у будь-якій дозі (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

*Порушення функції печінки*

У пацієнтів із порушеннями функцій печінки, що оцінювалися у 7 або менше балів за шкалою Чайлда – П'ю, підвищення системної експозиції розувастатину не спостерігалося. Однак у осіб із порушеннями у 8 та 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю системна експозиція зростала (див. розділ «Фармакокінетика»). У таких пацієнтів доцільною є оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам, які набрали більше 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю, відсутній. Лікарський засіб Клівас® Плюс протипоказаний пацієнтам із захворюванням печінки в активній фазі (див. розділ «Протипоказання»).

*Расова належність*

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалось посилення системної експозиції розувастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів монголоїдної раси рекомендована початкова доза розувастатину становить 5 мг. Цим пацієнтам лікарський засіб Клівас® Плюс у дозі 40 мг/10 мг протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

*Генетичні поліморфізми*

Існують певні типи генетичних поліморфізмів, які можуть спричиняти посилення експозиції розувастатину. Пацієнтам, які мають будь-які з цих специфічних типів поліморфізмів, рекомендується призначати нижчу добову дозу.

*Дози для пацієнтів з факторами ризику розвитку міопатії*

Для пацієнтів з факторами ризику розвитку міопатії рекомендована початкова доза розувастатину становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Деяким з цих пацієнтів лікарський засіб Клівас® Плюс у дозі 40 мг/10 мг протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

*Супутня терапія*

Розувастатин є субстратом різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик розвитку міопатії (включно з рабдоміолізом) зростає при одночасному застосуванні лікарського засобу Клівас® Плюс з певними лікарськими засобами, здатними збільшувати концентрацію розувастатину в плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад з циклоспорином і деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром; див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

За можливості слід розглянути альтернативне лікування та у певних випадках тимчасово припинити лікування лікарським засобом Клівас® Плюс. У ситуаціях, коли не можна уникнути одночасного застосування таких лікарських засобів, слід ретельно розглянути питання про переваги та ризики супутнього лікування та про коригування дози розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Клівас® Плюс слід приймати щодня один раз в той самий час доби незалежно від прийому їжі. Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи водою.

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування розувастатину/езетимібу дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому його не рекомендується призначати пацієнтам віком до 18 років.

***Передозування.***

У разі передозування необхідно розпочати симптоматичну та підтримуючу терапію.

*Езетиміб*

У клінічних дослідженнях застосування езетимібу у дозі 50 мг/добу протягом 14 днів 15 здоровим добровольцям або у дозі 40 мг/добу протягом 56 днів 18 пацієнтам з первинною гіперхолестеринемією зазвичай добре переносилось. У тварин не спостерігалося токсичних ефектів після введення однократних пероральних доз 5 000 мг/кг езетимібу щурам та мишам та 3 000 мг/кг собакам.

Повідомлялося про кілька випадків передозування езетимібом, більшість з них не призвели до розвитку небажаних явищ. Зареєстровані небажані явища не були серйозними.

*Розувастатин*

Слід контролювати показники функції печінки та рівень КК. Ефективність гемодіалізу малоймовірна.

***Побічні реакції.***

Короткий опис профілю безпеки

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні розувастатину, були зазвичай легкі та мали тимчасовий характер. У контрольованих клінічних випробуваннях менше 4 % пацієнтів, які отримували розувастатин, припинили участь у дослідженні з причини побічних реакцій.

Відомо, що у клінічних дослідженнях тривалістю до 112 тижнів 2 396 пацієнтів отримували езетиміб окремо у дозі 10 мг на добу, 11 308 пацієнтів — у комбінації зі статином, а 185 пацієнтів — у комбінації з фенофібратом. Побічні реакції були зазвичай легкої тяжкості та мали тимчасовий характер. У групах езетимібу та плацебо загальна частота побічних ефектів була однаковою. Подібним чином в обох групах частота припинення лікування через побічні реакції була зіставною.

Езетиміб призначають окремо або одночасно зі статином.

Зазначені нижче побічні реакції частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували езетиміб (N = 2396), ніж у тих, хто приймав плацебо (N = 1159), або у пацієнтів, які отримували езетиміб одночасно зі статином (N = 11308), ніж у тих, хто приймав окремо статин (N = 9361). Побічні реакції у постмаркетинговий період були отримані з повідомлень, де зазначався езетиміб, що застосовувався окремо або зі статином.

За частотою небажані реакції розподілені таким чином: часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко – тромбоцитопенія[2]; невідомо – тромбоцитопенія[3].

*З боку імунної системи:* рідко – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк[2]; невідомо – гіперчутливість (включаючи висип, кропив'янку, анафілаксію та ангіоневротичний набряк)[3].

*З боку ендокринної системи:* часто – цукровий діабет[1,2].

*З боку обміну речовин і харчування:* нечасто – зниження апетиту[3].

*З боку психіки:* невідомо – депресія[2,3].

*З боку органів зору*: частота невідома – очна форма міастенії.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль[2,4], запаморочення[2]; нечасто – парестезія[3]; дуже рідко – полінейропатія[2], втрата пам'яті[2]; невідомо – периферична нейропатія[2], порушення сну (включно з безсонням та нічними кошмарами)[2], запаморочення[3], міастенія гравіс[2].

*З боку судин:* нечасто – припливи жару[3], артеріальна гіпертензія[3].

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* нечасто – кашель[3]; невідомо – кашель[2], задишка[2,3].

*З боку травного тракту:* часто – запор[2], нудота[2], абдомінальний біль[2,3], діарея[3], метеоризм[3]; нечасто – диспепсія[3], гастроезофагеальна рефлюксна хвороба[3], нудота[3], сухість у роті[3], гастрит;

рідко – панкреатит[2]; невідомо – діарея[2], панкреатит[3], запор[3].

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – підвищення рівнів печінкових трансаміназ[2]; дуже рідко – жовтяниця[2], гепатит[2]; невідомо – гепатит[3], жовчнокам’яна хвороба[3], холецистит[3].

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* нечасто – свербіж[2,3], висип[2,3], кропив'янка[2,3]; невідомо – синдром Стівенса – Джонсона[2], DRESS – синдром, що клінічно проявляється  еозинофілією та системними симптомами, мультиформна еритема[2,3].

*З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини:* часто – міалгія[2,3]; нечасто – артралгія[3], м’язові спазми[3], біль у шиї[3], біль у спині[3], м’язова слабкість[3], біль у кінцівках[3];

рідко – міопатія (включно з міозитом)[2], рабдоміоліз[2], вовчакоподібний синдром[2], розрив м’язів[2]; діже рідко – артралгія[2]; невідомо – імуноопосередкована некротизуюча міопатія[2], розлади з боку сухожиль, іноді ускладнені розривом[2], міопатія/рабдоміоліз[3] (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* дуже рідко – гематурія[2].

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* дуже рідко – гінекомастія[2].

*Загальні розлади та реакції у місці застосування:* часто – астенія[2], втома[3]; нечасто – біль у грудях[3], біль[3], астенія[3], периферичний набряк[3]; невідомо – набряк[2].

*Результати лабораторних та інструментальних досліджень:* часто – підвищення рівнів АЛТ та/або АСТ[3]; нечасто – підвищення рівня КФК в крові[3], підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази[3], відхилення від норми показників функції печінки[3].

[1] Частота залежить від наявності чи відсутності факторів ризику (таких як рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м$^2$, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі) – для розувастатину.

[2] Профіль побічних реакцій розувастатину на підставі даних, отриманих під час клінічних досліджень і тривалого післяреєстраційного застосування.

[3] Побічні реакції, що спостерігались під час застосування езетимібу (зі статином або без нього).

–

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій зазвичай залежить від дози.

*Вплив на нирки*. У пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалась протеїнурія (визначена за допомогою тест-смужки) переважно канальцевого походження. Зміни вмісту білка у сечі від нуля чи слідів до або більше спостерігались в певний час протягом лікування у < 1 % пацієнтів, які приймали лікарський засіб у дозі 10 мг та 20 мг, та приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків

підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до спостерігалося при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків протеїнурія послаблювалась або спонтанно зникала при продовженні лікування.

За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень частота її виникнення низька.

*Вплив на скелетні м'язи*. Ураження скелетних м'язів, наприклад міалгія, міопатія (включно з міозитом) та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю чи без неї, спостерігались у пацієнтів при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо доз > 20 мг.

У пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівня КК; у більшості випадків явище мало слабкий, безсимптомний і тимчасовий характер. Якщо рівень КК підвищений (> 5 × ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

*Вплив на печінку*. Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалося дозозалежне збільшення рівнів трансаміназ; у більшості випадків явище мало слабкий, безсимптомний і тимчасовий характер.

*На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища:*

· Статева дисфункція.

· Виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалій терапії (див розділ «Особливості застосування»).

Рабдоміоліз, серйозні порушення функції нирок і печінки (переважно випадки підвищення рівнів печінкових трансаміназ) частіше виникали при застосуванні розувастатину у дозі 40 мг.

*Супутній прийом езетимібу та фенофібрату*

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль (часто).

Відомо, що у багатоцентровому подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів зі змішаною гіперліпідемією 625 пацієнтів отримували лікування протягом 12 тижнів і 576 пацієнтів – протягом 1 року. У цьому дослідженні 172 пацієнти, які отримували езетиміб і фенофібрат, завершили 12-тижневу терапію, а 230 пацієнтів, які отримували езетиміб і фенофібрат (у тому числі 109, які отримували тільки езетиміб протягом перших 12 тижнів), закінчили 1 рік терапії. Це дослідження не мало на меті порівняння груп лікування щодо нечастих небажаних явищ. Однак частота виникнення (95 % ДІ) клінічно важливих підвищень сироваткових трансаміназ (> 3 × ВМН) становила 4,5 % (1,9; 8,8) та 2,7 % (1,2; 5,4) у разі монотерапії фенофібратом і застосування езетимібу з фенофібратом відповідно з урахуванням впливу лікування. Щодо показників холецистектомії, то вони становили 0,6 % (0,0; 3,1)

та 1,7 % (0,6; 4,0) у разі монотерапії фенофібратом і застосування езетимібу з фенофібратом відповідно.

*Пацієнти з ІХС та ГКС в анамнезі*

У дослідженні IMPROVE-IT, до участі у якому було залучено 18144 пацієнти, які отримували лікування комбінацією езетиміб/симвастатин у дозі 10 мг/40 мг (n = 9067; з яких для 6 % дозу лікарського засобу езетиміб/симвастатин було підвищено до 10 мг/80 мг) або симвастатином у дозі 40 мг (n = 9077; з яких для 27 % дозу лікарського засобу симвастатин було підвищено до 80 мг), профілі безпеки були схожими протягом середнього періоду подальшого спостереження, який тривав 6 років. Відсоткові показники виключення через небажані явища становили 10,6 % для пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом езетиміб/симвастатин, і 10,1 % для пацієнтів, які отримували лікування симвастатином. Частота виникнення міопатії становила 0,2 % при застосуванні езетимібу/симвастатину і 0,1 % при застосуванні симвастатину, при цьому міопатія визначалася як слабкість або біль у м'язах невідомої етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові, у ≥ 10 разів від ВМН, або з рівнем креатинкінази при двох послідовних обстеженнях, у ≥ 5 і < 10 разів від ВМН. Частота виникнення рабдоміолізу становила 0,1 % при застосуванні езетимібу/симвастатину і 0,2 % при застосуванні симвастатину, при цьому рабдоміоліз визначався як слабкість або біль у м'язах невідомої етіології з рівнем креатинкінази в сироватці крові, у ≥ 10 разів від ВМН з ознаками ураження нирок, ≥ 5 разів від ВМН і ˂ 10 разів від ВМН з ознаками ураження нирок у двох випадках поспіль, або з рівнем креатинкінази ≥ 10000 Од/л без ознак ураження нирок. Частота виникнення послідовних підвищень рівнів трансаміназ (≥ 3 × ВМН) становила 2,5 % при застосуванні лікарського засобу езетиміб/симвастатин і 2,3 % при застосуванні симвастатину (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося, що побічні явища, пов'язані з жовчним міхуром, виникли у 3,1 % пацієнтів, яким було призначено езетиміб/симвастатин, і у 3,5 % пацієнтів, яким було призначено симвастатин. Частота випадків госпіталізації з приводу холецистектомії становила 1,5 % в обох групах лікування. Рак (що визначається як будь-яке злоякісне новоутворення) під час дослідження був діагностований у 10,2 % пацієнтів в обох групах лікування.

*Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю*

Під час дослідження SHARP за участю понад 9000 пацієнтів, які отримували 10 мг/20 мг езетимібу/симвастатину на добу (n = 4650) або плацебо (n = 4620), профілі безпеки були в середньому порівнянні протягом періоду спостереження 4,9 року. У процесі цього дослідження фіксувалися тільки серйозні небажані явища та припинення лікування через будь-які небажані явища. Кількості припинень лікування через небажані явища були порівнянними (10,4 % у пацієнтів, які отримували езетиміб/симвастатин, 9,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо). Кількість випадків міопатії/рабдоміолізу становила 0,2 % у пацієнтів, які отримували езетиміб/симвастатин, і 0,1 % у пацієнтів, які отримували плацебо. Послідовне підвищення рівнів трансаміназ (у 3 рази та більше від ВМН) відбулося у 0,7 % пацієнтів, які отримували езетиміб/симвастатин, порівняно з 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. У процесі дослідження не було статистично значущих збільшень частоти заздалегідь обумовлених небажаних явищ, у тому числі раку (9,4 % при застосуванні езетимібу в поєднанні з симвастатином та 9,5 % при застосуванні плацебо), гепатиту, холецистектомії або ускладнень жовчнокам'яної хвороби або панкреатиту.

*Результати лабораторних аналізів*

У контрольованих клінічних випробуваннях монотерапії частота клінічно важливого

підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ та/або АСТ ≥ 3 × ВМН послідовно) була однаковою у групах езетимібу (0,5 %) та плацебо (0,3 %). У ході випробувань супутньої терапії частота клінічно важливого підвищення рівнів сироваткових трансаміназ становила 1,3 % у пацієнтів, які отримували езетиміб одночасно зі статином, та 0,4 % у пацієнтів, які отримували статин окремо. Таке підвищення зазвичай було безсимптомним і не супроводжувалось холестазом, а після припинення терапії або продовження лікування значення повернулись до вихідного рівня (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних випробуваннях повідомлялося про підвищення рівня КФК > 10 × ВМН у 4 з 1674 (0,2 %) пацієнтів, які отримували езетиміб окремо, порівняно з 1 із 786 (0,1 %) пацієнтів, які отримували плацебо, та у 1 з 917 (0,1 %) пацієнтів, які одночасно отримували езетиміб та статин, порівняно з 4 із 929 (0,4 %) пацієнтів, які отримували статин окремо. При застосуванні езетимібу не було відзначено збільшення частоти міопатії та рабдоміолізу порівняно з відповідною контрольною групою (плацебо або статин окремо) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнти дитячого віку*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям (віком до 18 років) наразі не встановлені.

*Розувастатин*

Підвищення рівня креатинкінази > 10 разів вище ВМН та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні за участю дітей та підлітків порівняно із дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

*Езетиміб*

Діти віком від 6 до 17 років

У дослідженні, в якому брали участь діти віком від 6 до 10 років з гетерозиготною сімейною або несімейною гіперхолестеринемією (n = 138), підвищення рівнів АЛТ та/або АСТ (в ≥ 3 × ВМН послідовно) спостерігалось у 1,1 % (1 учасник) пацієнтів групи езетимібу порівняно з 0 % у групі плацебо. Не було зареєстровано випадків підвищення рівня КФК (≥ 10 × ВМН). Не було зареєстровано випадків міопатії.

В окремому дослідженні, у якому взяли участь підлітки віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (n = 248), підвищення рівнів АЛТ та/або АСТ (≥ 3 × ВМН послідовно) спостерігалось у 3 % (4 пацієнти) учасників групи застосування езетимібу/симвастатину порівняно з 2 % (2 пацієнти) учасників групи монотерапії симвастатином; показники підвищення рівня КФК (≥ 10 × ВМН) становили відповідно 2 % (2 пацієнти) та 0 %. Не було зареєстровано випадків міопатії.

У цьому дослідженні не порівнювали рідкісні побічні реакції на лікарський засіб.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/.

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці. Для лікарського препарату не потрібні спеціальні умови зберігання.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ІНК

ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ІНК

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**
Маратхонос Аве. 95, Пікермі Аттики, 19009, Греція

Запані, Блок 1048, Кератеа, 190 01, Греція

**Заявник.**

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, будинок 8.

*У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.*