

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУЛІП⁰ ПЛЮС

(ROSULIP⁰ PLUS)

Склад:

діючі речовини: розувастатин, езетиміб;

1 капсула містить дві таблетки:

1 таблетку розувастатину 10 мг (у вигляді розувастатину цинку) та 1 таблетку езетимібу 10 мг;

або 1 таблетку розувастатину 20 мг (у вигляді розувастатину цинку) та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 40 мг (у вигляді розувастатину цинку) та 1 таблетку езетимібу 10 мг;

допоміжні речовини:

для таблетки розувастатину:

целюлоза кремнієва мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

для таблетки езетимібу:

повідон, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, манітол, натрію лаурилсульфат, гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення, магнію стеарат;

склад капсули 10 мг/10 мг:

заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин;

склад капсули по 20 мг/ 10 мг та 40 мг/ 10 мг:

заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 10 мг/ 10 мг:

тверді желатинові капсули, без маркування, самозакриваючі, з основою жовтого кольору та кришкою жовтого кольору. Кожна капсула містить дві таблетки.

Таблетка розувастатину 10 мг: білі або майже білі круглі таблетки з позначкою  на одній

стороні таблетки та без позначки з іншого боку, без або майже без запаху;

таблетка езетимібу 10 мг: білі або майже білі круглі пласкі таблетки з фаскою, з гравіруванням стилізованої літери E на одному боці таблетки та номером 612 на другому боці таблетки, без або майже без запаху;

капсули по 20 мг/ 10 мг:

тверді желатинові капсули CONI-SNAP 0, без маркування, самозакриваючі, з основою жовтого кольору та кришкою кольору карамелі. Кожна капсула містить дві таблетки.

Таблетка розувастатину 20 мг: білі або майже білі круглі таблетки з позначкою  на одній стороні таблетки та без позначки з іншого боку, без або майже без запаху;

таблетка езетимібу 10 мг: білі або майже білі круглі пласкі таблетки з фаскою, з гравіруванням стилізованої літери E на одному боці таблетки та номером 612 на другому боці таблетки, без або майже без запаху;

капсули по 40 мг/ 10 мг:

тверді желатинові капсули CONI-SNAP 0, без маркування, самозакриваючі, з основою жовтого кольору та кришкою червоного кольору. Кожна капсула містить дві таблетки.

Таблетка розувастатину 40 мг: білі або майже білі овальні таблетки з фаскою, з гравіруванням стилізованої літери E та номером 598 на одному боці таблетки, без або майже без запаху;

таблетка езетимібу 10 мг: білі або майже білі круглі пласкі таблетки з фаскою, з гравіруванням стилізованої літери E на одному боці таблетки та номером 612 на другому боці таблетки, без або майже без запаху.

Фармакотерапевтична група.

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

Код АТХ C10B A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин.

Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, який регулює швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А в мевалонат, попередник холестерину.

Головною мішенню дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що посилює

захоплення і катаболізм ЛПНЩ і, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів, дещо збільшує кількість холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Він зменшує також кількість аполіпопротеїну В, холестерину неЛПВЩ, холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-І. Розувастатин зменшує також співвідношення холестерину ЛПНЩ/ холестерину ЛПВЩ, загального холестерину/ холестерину ЛПВЩ, холестерину неЛПНЩ/ холестерину ЛПВЩ та співвідношення аполіпопротеїну В/ аполіпопротеїну А-І.

Терапевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні після початку лікування.

Езетиміб.

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію холестерину та відповідних рослинних стеролів. Езетиміб є перорально активним та має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних препаратів (наприклад, статинів, секвестрантів жовчних кислот (смоли), кислотних похідних фібратів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику.

Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки й пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи доставку інтестинального холестерину в печінку; статини знижують синтез холестерину в печінці, й разом ці механізми забезпечують додаткове зниження холестерину. Після 2-тижневого клінічного застосування у 18 пацієнтів з гіперхолестеринемією езетиміб на 54% знижував абсорбцію холестерину порівняно з плацебо.

Була проведена серія доклінічних досліджень для визначення селективності езетимібу щодо пригнічення абсорбції холестерину. Езетиміб пригнічував абсорбцію [¹⁴C]-холестерину без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів А і D.

Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність та смертність змінюються прямопропорційно до рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ і обернено пропорційно до рівня ХС ЛПВЩ.

Вплив езетимібу на серцево-судинну захворюваність та летальність поки що не продемонстрований.

Фармакокінетика.

Езетиміб.

Абсорбція. Після прийому внутрішньо езетиміб швидко всмоктується та активно кон'югує з утворенням фармакологічно активного фенольного глюкуроніду (езетиміб-глюкуронід). Середня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові езетимібу-глюкуроніду досягається

через 1-2 год, і езетимібу – через 4 -12 год. Абсолютну біодоступність езетимібу визначити неможливо, оскільки ця сполука нерозчинна у воді.

Одночасний прийом їжі (з низьким або високим вмістом жиру) не впливає на пероральну біодоступність езетимібу, зокрема езетимібу у дозуванні 10 мг. Езетиміб можна приймати незалежно від прийому їжі.

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

Метаболізм. Метаболізм езетимібу відбувається в тонкому кишечнику і печінці шляхом кон'югації з глюкуронідом (реакція II фази) з подальшим виведенням із жовчю. Мінімальний окисний метаболізм (реакція I фази) спостерігався на всіх етапах трансформації. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід є основними речовинами, що визначаються в плазмі крові, та становлять приблизно 10-20 % і 80-90 % від загального вмісту препарату в плазмі відповідно. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід повільно виводяться з плазми крові в процесі кишково-печінкової рециркуляції. Період напіввиведення езетимібу та езетимібу-глюкуроніду становить приблизно 22 години.

Виведення. Після прийому добровольцями внутрішньо 20 мг ^{14}C -езетимібу в плазмі крові було виявлено приблизно 93 % сумарного езетимібу від загальної радіоактивності плазми. Приблизно 78 % і 11 % прийнятої радіоактивної дози було виведено з калом і сечею відповідно протягом 10 днів. Через 48 год у плазмі крові не спостерігалось рівнів радіоактивності, що визначаються.

Особливі популяції.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) концентрація в плазмі крові загального езетимібу приблизно вдвічі вища, ніж у молодших пацієнтів (18-45 років). Зниження ХС ЛПНЩ і профіль безпеки приблизно однакові у пацієнтів літнього віку і молодих пацієнтів, які приймають езетиміб. Тому немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Після одноразового прийому 10 мг езетимібу значення середньої площі під кривою «концентрація в плазмі – час» (AUC) загального езетимібу було в 1,7 раза вище у пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (5-6 балів за шкалою Чайлда – П'ю), ніж у здорових добровольців. Протягом 14-денного дослідження застосування езетимібу (по 10 мг щодня) у пацієнтів із печінковою недостатністю помірного ступеня (7-9 балів за шкалою Чайлда – П'ю) значення AUC загального езетимібу зростало приблизно в 4 рази в 1-й та 14-й день порівняно з таким показником у здорових добровольців. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого ступеня корекція дози не потрібна. Оскільки ефекти підвищеного вмісту езетимібу в пацієнтів із печінковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (більше 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю) невідомі, препарат Розуліп® Плюс не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Після одноразового прийому 10 мг езетимібу в пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ($n = 8$; кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв/1,73 м²) середнє значення AUC загального езетимібу зростало приблизно в 1,5 раза порівняно з таким показником у здорових добровольців ($n = 9$).

Цей результат не вважається клінічно значущим. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів з порушенням функції нирок.

У цьому дослідженні в одного пацієнта (який мав нирковий трансплантат й отримував мультитерапію, в тому числі циклоспорин) рівень загального езетимібу був вищий у 12 разів.

Стать

Концентрація в плазмі загального езетимібу трохи вища (приблизно 20%) у жінок, ніж у чоловіків. Зниження рівня ХС ЛПНЩ і профіль безпеки приблизно однакові в чоловіків і жінок, які приймають препарат Розуліп® Плюс. Тому немає потреби в корекції дози залежно від статі.

Розувастатин.

Всмоктування.

$C_{\max}$ розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після перорального прийому. Біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл.

Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном.

Метаболізм.

Розувастатин піддається обмеженому метаболізму (приблизно 10 %). Розувастатин є слабким субстратом для метаболізму ферментами системи цитохрому P450.

Головним ізоферментом, що бере участь у метаболізмі розувастатину, є CYP2C9.

Ферменти CYP2C19, CYP3A4 та CYP2D6 менш активні. Головними виявленими метаболітами розувастатину є N-дисметил та лактонові метаболіти. N-дисметил приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактонові метаболіти фармакологічно неактивні. Більше 90 % фармакологічної активності, направленої на пригнічення циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази, забезпечується розувастатином.

Виведення.

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (включаючи абсорбований та неабсорбований розувастатин). Решта активної речовини виводиться із сечею. Майже 5 % виявляється у сечі у незміненому вигляді. Період напіввиведення становить приблизно 9 годин. Період напіввиведення не змінюється при збільшенні дози. Середній геометричний кліренс становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у процес печінкового захоплення розувастатину залучений мембранний переносник холестерину ОАТР-С. Переносник виконує важливу роль у печінковій елімінації розувастатину.

Лінійність. Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до дози. Після прийому декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

Особливі групи пацієнтів.

Вік і стать не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику розувастатину.

Етнічні групи. Порівняльні дослідження фармакокінетики розувастатину у хворих монголоїдної раси показали збільшення AUC та C_{max} приблизно удвічі порівняно з показниками представників європеїдної раси, що проживають у Європі та Азії.

Впливу генетичних факторів та факторів навколишнього середовища на відмінності у фармакокінетичних параметрах не виявлено. Фармакокінетичний аналіз різних етнічних груп не виявив клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці пацієнтів – представників європеїдної та монголоїдної рас.

Пацієнти з нирковою недостатністю. У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції нирок рівень концентрації розувастатину та N-дисметилу у плазмі крові суттєво не змінюється. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину у плазмі у 3 рази вища, а концентрація N-дисметилу у 9 разів вища, ніж у здорових добровольців. Рівноважна концентрація розувастатину у плазмі пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно на 50 % вищою, ніж у здорових добровольців.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Серед хворих з різним ступенем печінкової недостатності не виявлено збільшення періоду напіввиведення розувастатину, якщо бал за шкалою Чайлда-П'ю не перевищував 7. Однак у двох пацієнтів з балами 8 та 9 за шкалою Чайлда-П'ю спостерігалось подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі.

Досвід застосування розувастатину пацієнтам з балом вище 9 за шкалою Чайлда-П'ю відсутній.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу:

- для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами;
- заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення рівнів трансаміназ у сироватці втричі і більше від верхньої межі норми (ВМН);
- тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;

- одночасне застосування циклоспорину;
- дитячий вік;
- вагітність, період годування груддю;
- протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективних методів контрацепції.

Розуліп® Плюс капсули 40 мг/ 10 мг протипоказані пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку міопатії/ рабдоміолізу. Факторами ризику є:

- ниркова недостатність середнього ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність спадкових захворювань м'язів в індивідуальному або сімейному анамнезі;
- міотоксичність, спричинена іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами в анамнезі;
- зловживання алкоголем;
- стани, які можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- одночасне застосування фібратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, в тому числі печінкового транспортера захоплення OATP1B1 та ефлюксного транспортера BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами, що пригнічують ці транспортні білки, може призводити до підвищення концентрацій його у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 1).

Циклоспорин

У період супутнього застосування розувастатину та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 1). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 1). 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 препарату Розуліп® Плюс та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після корекції дози препарату Розуліп® Плюс, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», таблицю 1).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування препарату Розуліп® Плюс та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та $C_{\max}$ розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Виходячи з даних спеціальних досліджень, фармакокінетично значущої взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози ніацину (нікотинової кислоти) (1 г/добу або більше) збільшують ризик міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА, імовірно за рахунок того, що вони можуть спричинити міопатію, коли їх застосовувати окремо. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Паралельний прийом фенофібрату або гемфіброзилу підвищує концентрації загального езетимібу приблизно у 1,5–1,7 раза відповідно. Хоча таке підвищення не вважається клінічно значущим, сумісний прийом Розуліп® Плюс з гемфіброзилом протипоказаний, а з іншими фібратами – не рекомендований.

У пацієнтів, які приймають езетиміб та фенофібрат, існує ризик розвитку холелітіазу та жовчнокам'яної хвороби.

При підозрі на жовчнокам'яну хворобу у пацієнта, який приймає езетиміб та фенофібрат, показані обстеження жовчного міхура, а таку терапію слід призупинити.

Паралельний прийом фенофібрату або гемфіброзилу помірно підвищує концентрації загального езетимібу (приблизно у 1,5–1,7 раза відповідно).

Комбінована терапія езетимібом та іншими фібратами не досліджувалась.

Фібрати можуть збільшувати виділення холестерину в жовч, що призводить до жовчнокам'яної хвороби. У ході досліджень на тваринах езетиміб іноді збільшував рівень холестерину в міхуровій жовчі, але не у всіх видів. Ризик утворення каменів, пов'язаний з терапевтичним застосуванням езетимібу, невиявлений.

Антацидні препарати

Одночасне застосування препарату Розуліп® Плюс із суспензіями антацидів, що містять гідроксид алюмінію або магнію, знижувало концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після прийому препарату Розуліп® Плюс. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

Одночасний прийом антацидів знижує ступінь абсорбції езетимібу, але не впливає на його біодоступність. Таке зниження ступеня абсорбції не вважається клінічно значущим.

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а $C_{\max}$ – на 30 %. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

У доклінічних дослідженнях було виявлено, що езетиміб не індукуює ферменти цитохрому P450, які метаболізують лікарські засоби. Не відмічалися клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії між езетимібом та лікарськими засобами, що метаболізуються цитохромами P450: 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 – або N-ацетилтрансферазою.

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

При необхідності застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати експозиції розувастатину, дозу препарату потрібно скоригувати. Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування Розуліпу® Плюс слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу препарату Розуліп® Плюс 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 препаратом; наприклад, при застосуванні з гемфіброзілом доза Розуліпу® Плюс становитиме 20 мг (збільшення експозиції в 1,9 раза), при застосуванні з комбінацією ритонавір/атазанавір – 10 мг (збільшення в 3,1 раза), при одночасному застосуванні з циклоспорином – 5 мг (збільшення в 7,1 раза).

Таблиця 1

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень)

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
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
Атазанавір 300 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Гемфіброзіл 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
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	Невідомо	↑ 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 **
Фозампренавір 700 мг/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔
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, зазначені як зміна в х разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, зазначені у відсотках, являють собою відсоткову різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін - ↔, зменшення - ↓ .

** Було проведено кілька досліджень взаємодії з різними дозами препарату Розуліп® Плюс - у таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Антагоністи вітаміну К

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування препарату Розуліп® Плюс або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування препарату Розуліп® Плюс або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Одночасне застосування езетимібу (10 мг один раз на добу) не мало значного впливу на біодоступність варфарину та протромбіновий час у ході дослідження за участю 12 здорових дорослих чоловіків. Однак були післяреєстраційні повідомлення про збільшення МНС у пацієнтів, яким езетиміб додавали до варфарину або флуїндіону. При додаванні езетимібу до варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту або флуїндіону необхідно здійснювати моніторинг МНС належним чином.

Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазматичних рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин та ГЗТ, немає, тому не можна виключати подібного ефекту. Однак комбінація широко застосовувалася жінкам у рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Клінічні дослідження лікарської взаємодії езетимібу не виявили впливу на фармакокінетику пероральних контрацептивів, включаючи етинілестрадіол та левоноргестрел.

Статини

Жодної клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії не було виявлено при комбінованому прийомі езетимібу з аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином або розувастатином.

Інші лікарські засоби

За даними спеціальних досліджень, клінічно значущої взаємодії розувастатину з дигоксином не очікується.

В клінічних дослідженнях лікарської взаємодії езетиміб при комбінованій терапії не впливав на фармакокінетику дапсону, декстрометорфану, дигоксину, пероральних контрацептивів (етинілестрадіолу та левоноргестрелу), гліпізиду, толбутаміду або мідазолану. Циметидин при комбінованій терапії з езетимібом не впливав на біодоступність езетимібу.

Холестирамін

При комбінованому застосуванні з холестираміном середнє значення площі під кривою «концентрація в плазмі – час» (AUC) сумарного езетимібу (езетиміб та езетиміб-глюкуронід) зменшувалося приблизно на 55 %. При додаванні езетимібу до холестираміну поступове зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) може уповільнитися.

Лопінавір/ ритонавір

У фармакологічному дослідженні супутнє застосування розувастатину та комбінованого препарату, що містив два інгібітори протеази (лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно дворазовим та п'ятиразовим збільшенням показників рівноважного $AUC_{(0-24)}$ та C_{max} розувастатину відповідно. Взаємодія між розувастатином та іншими інгібіторами протеази не вивчалась.

Фузидієва кислота

Ризик міопатії, в тому числі рабдоміолізу, може зростати при супутньому застосуванні фузидієвої кислоти зі статинами.

Тикагрелор

Тикагрелор може спричиняти ниркову недостатність і може впливати на ниркову екскрецію розувастатину, збільшуючи ризик його накопичення. У деяких випадках сумісний прийом тикагрелору і розувастатину призводив до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокинази (КФК) та рабдоміолізу. Рекомендується проводити контроль функції нирок та рівня КФК при одночасному застосуванні тикагрелору і розувастатину.

Особливості застосування.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, переважно каналцевого 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 розувастатину 40 мг. У пацієнтів, які приймають розувастатин у дозі 40 мг, у ході спостереження слід регулярно перевіряти функцію нирок.

Вплив на скелетну мускулатуру

Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота випадків рабдоміолізу, пов'язаного із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період була вищою при дозі 40 мг. Є повідомлення про рідкісні випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії, що клінічно проявляється стійкою проксимальною м'язовою слабкістю і підвищенням рівня сироваткової креатинкінази, під час лікування або після припинення лікування статинами, включаючи розувастатин. У такому разі можуть бути необхідними додаткові нейром'язові і серологічні дослідження, лікування імуносупресивними препаратами.

У постмаркетинговому дослідженні повідомлялося про випадки міопатії та рабдоміолізу при застосуванні езетимібу. Більшість пацієнтів, в яких розвинувся рабдоміоліз, приймали статини одночасно з езетимібом. Однак про випадки рабдоміолізу повідомлялося дуже рідко при монотерапії езетимібом і дуже рідко у разі застосування езетимібу з іншими засобами, з якими пов'язаний ризик виникнення рабдоміолізу.

Поодинокі 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.

Рівень креатинкінази

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або у разі наявності альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початкові рівні КК значно підвищені ($> 5 \times \text{ВНМ}$), протягом 5–7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що початкове значення КК більше ніж у 5 разів перевищує ВНМ, застосування препарату починати не слід.

Перед початком лікування

Розуліп® Плюс, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів;
- наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– вік > 70 років;

– ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у 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 пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо початкові рівні КК значно підвищені ($> 5 \times \text{ВМН}$), лікування починати не слід.

У період лікування

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Застосування препарату слід припинити, якщо рівні КК значно підвищені ($> 5 \times \text{ВМН}$) або якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію розуліпом або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК в асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином. Клінічними проявами ІОНМ є слабкість проксимальних м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

У дослідженнях не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали Розуліп® Плюс та супутні препарати. Однак підвищення частоти міозиту та міопатії відзначалося у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосовувати Розуліп® Плюс у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Розуліп® Плюс у комбінації з фібратами або ніацином потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов'язаними з застосуванням таких комбінацій. Доза 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Розуліп® Плюс не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що свідчать про міопатію або можливість розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (таких як сепсис, гіпотензія, значне хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади або неконтрольовані судоми).

Вплив на печінку

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

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та

через 3 місяці потому. Застосування препарату розувастатин слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці крові більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційний період була більшою при застосуванні дози 40 мг.

У пацієнтів із вторинною гіперхолестеринемією, зумовленою гіпотиреозом або нефротичним синдромом, слід спочатку вилікувати основну хворобу, перш ніж розпочинати терапію препаратом Розуліп® Плюс.

Під час досліджень у пацієнтів, які застосовували комбінацію статин та езетиміб, спостерігалася поступове підвищення рівнів трансаміназ ($\geq 3 \times \text{ВМН}$). При прийомі комбінації езетиміб зі статином слід проводити функціональні печінкові проби на початку терапії та згідно з рекомендаціями стосовно статину.

Раса

Дослідження фармакокінетики свідчать про зростання експозиції у пацієнтів монголоїдної раси приблизно вдвічі порівняно з європейцями. Для таких пацієнтів необхідна корекція дозування розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів азійської раси початкова доза розувастатину повинна бути

5 мг. Підвищена концентрація розувастатину у плазмі крові була помічена в азійських пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Слід взяти до уваги збільшену системну експозицію при лікуванні пацієнтів монголоїдної раси, у яких гіперхолестеринемія не контролюється адекватно дозами розувастатину до 20 мг.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція до розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обмірковувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою препарату розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину у пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інтерстиціальна хвороба легень

Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на інтерстиціальну хворобу легень застосування статинів слід припинити.

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету можуть спричиняти гіперглікемію, яка потребуватиме лікування. Цю загрозу, однак, перевищує зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За

пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6–6,0 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з національними інструкціями.

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

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, при застосуванні розувастатину спостерігалось зростання HbA1c та рівнів глюкози у сироватці крові. У деяких випадках ці показники можуть перевищувати граничне значення для діагностики цукрового діабету, насамперед у пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету.

Розуліп® Плюс як монотерапія не спричиняє зниження базової концентрації кортизолу плазми крові і не впливає на резерв надниркових залоз. Необхідна обережність у разі одночасного застосування препарату Розуліп® Плюс та інших лікарських засобів, здатних знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

Важкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про випадки важких шкірних побічних реакцій, включаючи синдром Стівенса — Джонсона і медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть призвести до летального результату. Призначаючи лікарський засіб, слід повідомляти пацієнтам про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і уважно спостерігати за ними. Якщо з'являються симптоми, що вказують на цю реакцію, слід негайно припинити прийом препарату та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса — Джонсона або медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), лікування необхідно негайно припинити і надалі ніколи не застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Розуліп® Плюс протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати належні засоби контрацепції.

У разі необхідності лікування жінки, яка годує груддю, слід вирішити питання про припинення грудного вигодовування.

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

Досліджень впливу препарату Розуліп® Плюс на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість запаморочення у період лікування.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватись і протягом лікування. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, враховуючи ризик побічних реакцій і дотримуючись чинних рекомендацій.

Комбіноване лікування слід починати тільки після визначення потрібного дозування розувастатину або обох компонентів препарату.

Корекцію дози можна проводити після 4 тижнів терапії.

Рекомендована добова доза – 1 капсула, яку приймають незалежно від прийому їжі.

Розуліп® Плюс не застосовують як гіполіпідемічну терапію першої лінії. Капсули Розуліп® Плюс 10 мг/ 10 мг і 20 мг/ 10 мг не застосовують для лікування пацієнтів, які потребують дозу розувастатину 40 мг.

Розуліп® Плюс слід приймати за ≥ 2 години до або через ≥ 4 години після прийому секвестранта жовчних кислот.

Первинна гіперхолестеринемія.

Розуліп® Плюс приймають 1 раз на добу, увечері, незалежно від прийому їжі. Дозу препарату підбирають індивідуально з огляду на початковий рівень ХС ЛПНЩ, мету лікування та клінічну відповідь хворого на терапію, що проводиться.

Діапазон доз становить від 10 мг/ 10 мг до 40 мг/ 10 мг на добу. Зазвичай початкова терапевтична доза становить 20 мг/ 10 мг на добу або 40 мг / 10 мг на добу. Після початку лікування або на етапі підбору дози препарату Розуліп® Плюс рівень ліпідів крові слід контролювати з інтервалом не менше 4 тижнів та при необхідності проводити корекцію дози.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам віком > 70 років рекомендується початкова доза розувастатину 5 мг. Цей комбінований препарат не застосовують як терапію першої лінії. Комбіновану терапію слід починати тільки після підбору підходящої дози розувастатину або обох компонентів.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг розувастатину.

Фіксовану комбінацію не застосовують як терапію першої лінії. Комбіноване лікування слід розпочинати тільки після підбору підходящого дозування розувастатину або обох компонентів.

Капсули Розуліп® Плюс 40 мг/ 10 мг протипоказано застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування розувастатину протипоказано у будь-яких дозах.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (5–6 балів за шкалою Чайлда–П'ю) корекція дози не потрібна. Розуліп® Плюс не рекомендований пацієнтам із помірною (7–9 балів за шкалою Чайлда–П'ю) або тяжкою (більше 9 балів за шкалою Чайлда–П'ю) печінковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»). Розуліп® Плюс протипоказаний пацієнтам з гострим захворюванням печінки.

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалась підвищена системна експозиція розувастатину. Рекомендована початкова доза розувастатину для пацієнтів азійського походження становить 5 мг.

Розуліп® Плюс не застосовують як гіполіпідемічну терапію першої лінії. Комбіноване лікування слід розпочинати після підбору необхідного дозування розувастатину або обох компонентів.

Розуліп® Плюс 40 мг/ 10 мг пацієнтам монголоїдної раси протипоказаний.

Генетичний поліморфізм

Відомо, що деякі типи генного поліморфізму підвищують системну дію розувастатину. Для пацієнтів із встановленою присутністю деяких типів поліморфізму рекомендується застосування більш низької добової дози Розуліпу® Плюс.

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії.

Рекомендована початкова доза розувастатину для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг. Фіксовану комбінацію не застосовують як гіполіпідемічну терапію першої лінії. Комбіноване лікування слід розпочинати після підбору необхідного дозування розувастатину або обох компонентів.

Розуліп® Плюс 40 мг/10 мг пацієнтам зі схильністю до розвитку міопатії протипоказаний.

Застосування з іншими лікарськими засобами.

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі Розуліпу® Плюс разом з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (такими як циклоспорин та деякі інгібітори протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром). Можна розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування Розуліпом® Плюс. У ситуаціях, коли одночасного введення цих лікарських засобів разом із Розуліпом® Плюс уникнути неможливо, потрібно зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу Розуліпу® Плюс.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Розуліпу® Плюс дітям не вивчалася. Застосовувати протипоказано.

Передозування.

Специфічного лікування передозування немає. Лікування симптоматичне, рекомендується підтримувальна терапія. Потрібен контроль функції печінки та рівнів креатинфосфокінази (КФК). Малоімовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк.

Ендокринні розлади: цукровий діабет¹.

Психічні розлади: депресія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, поліневропатія, втрата пам'яті; периферична невропатія, розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари).

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, задишка.

З боку травної системи: запор, нудота, абдомінальний біль, панкреатит, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), частота - невідома.

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: міалгія, міопатія (в тому числі міозит), рабдоміоліз, артралгія, порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами, імуноопосередкована некротична міопатія.

З боку нирок та сечовидільної системи: гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Загальні розлади: астенія, набряк.

¹ Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА, частота небажаних реакцій має тенденцію залежати від дози.

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, переважно каналцевого походження, спостерігалася у пацієнтів, які застосовували розувастатин. Зміни вмісту білка у сечі від нуля або слідів до значення або більше спостерігалися в < 1 % пацієнтів у деяких часових точках у ході застосування препарату в дозах 10 та 20 мг і приблизно у 3 % - при дозі

40 мг. Невелике збільшення частоти зміни вмісту білка від нуля або слідів до значення спостерігалися при дозі 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалася або зникала спонтанно при продовженні терапії. За даними досліджень та постмаркетингових спостережень на цей час не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування препарату Розуліп® Плюс відзначено випадки гематурії; за даними клінічних досліджень, частота її мала.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та зрідка рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї були відзначені при застосуванні будь-яких доз Розуліпу® Плюс, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалася дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (> 5 x 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 приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. При застосуванні розувастатину також відзначалося підвищення рівнів HbA1c.

На тлі застосування деяких статинів відзначалися такі небажані явища: розлад статевої функції;

окремі випадки інтерстиціальної хвороби легень, особливо при тривалому застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота повідомлень про рабдоміоліз, серйозні порушення з боку нирок та печінки (переважно підвищення активності печінкових трансаміназ) більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

У процесі післяреєстраційного застосування комбінації розувастатину / езетимібу ідентифіковано таку небажану реакцію, як летальна та нелетальна печінкова недостатність. Оскільки про цю реакцію повідомлялося спонтанно, і розмір популяції невизначений, неможливо достовірно оцінити її частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату.

Зрідка повідомлялося про порушення когнітивних функцій (наприклад погіршення пам'яті, забудькуватість, амнезія, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості), що асоціюються із застосуванням статинів. Про такі когнітивні проблеми повідомлялося у зв'язку з усіма статинами. Явища, про які йдеться у повідомленнях, зазвичай мають легкий характер і минають після відміни статинів; разом з тим проходять різний час до появи симптомів (від 1 дня до кількох років) та до зникнення симптомів (медіана – 3 тижні).

Термін придатності. 3 роки від дати виробництва першої таблетки, які містяться в капсулі.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай 65, Угорщина.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.