ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Роксера® Плюс

(Roxera® Plus)

Склад:

діючі речовини: розувастатин, езетиміб;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 5 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину) та 10 мг езетимібу або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину) та 10 мг езетимібу, або 15 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину) та 10 мг езетимібу, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину) та 10 мг езетимібу, або 40 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину) та 10 мг езетимібу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза; маніт (Е 421); кросповідон, тип А; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; повідон К 30; натрію лаурилсульфат; кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид жовтий (Е 172) (міститься у таблетках 10 мг/10 мг та 15 мг/10 мг), заліза оксид червоний (Е 172) (міститься у таблетках 15 мг/10 мг, 20 мг/10 мг та 40 мг/10 мг), заліза оксид чорний (Е 172) (міститься у таблетках 40 мг/10 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг/10 мг: білого або майже білого кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «R1» з одного боку;

таблетки 10 мг/10 мг: від блідо-коричнювато-жовтого до блідо-коричнево-жовтого кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «R2» з одного боку;

таблетки 15 мг/10 мг: блідо-рожево-оранжевого кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «R3» з одного

боку;

таблетки 20 мг/10 мг: блідо-рожевого кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «R4» з одного боку;

таблетки 40 мг/10 мг: від блідо-сірувато-фіолетового до блідо-сіро-фіолетового кольору, круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями та з гравіруванням «R5» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби, комбінації. Комбінації різних гіполіпідемічних засобів. Розувастатин та езетиміб. Код АТХ С10В А06.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Розувастатин

Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, лімітуючим швидкість ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зниження концентрації холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, і призводить до пригнічення синтезу в печінці ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість часток ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Розувастатин зменшує підвищену кількість холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів, дещо збільшує кількість холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує також кількість аполіпопротеїну В, холестерину неЛПВЩ, холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ та дещо підвищує рівень аполіпопротеїну А-І. Розувастатин зменшує також співвідношення ХС-ЛПНЩ/ ХС-ЛПВЩ, загального холестерину/ ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПНЩ/ ХС-ЛПВЩ та співвідношення аполіпопротеїну В/ аполіпопротеїну А-І.

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

Клінічна ефективність та безпека

Розувастатин показав свою ефективність у дорослих з гіперхолестеринемією з або без гіпертригліцеридемії незалежно від раси, статі чи віку, а також у пацієнтів особливих груп, таких як пацієнти з цукровим діабетом або пацієнти з сімейною

гіперхолестеринемією в анамнезі.

За об’єднаними даними досліджень фази III розувастатин ефективно знижував рівень холестерину у більшості пацієнтів із гіперхолестеринемією типу IIa та IIb (середній початковий рівень ХС-ЛПНЩ приблизно 4,8 ммоль/л) до цільових значень, встановлених визнаним керівництвом Європейського товариства атеросклерозу (EAS; 1998); приблизно у 80 % пацієнтів, які приймали препарат у дозі 10 мг, вдалося досягти нормативного цільового рівня ХС-ЛПНЩ за EAS (<3 ммоль/л).

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 Cl-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику.

Езетиміб локалізується на щіточковій 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 [^{14}C]-холестерину без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів A 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.

Одночасне застосування езетимібу зі статинами показало ефективність у зниженні ризику серцево-судинних хвороб у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та гострими коронарними синдромами в анамнезі.

Клінічна ефективність та безпека

За даними клінічних досліджень, застосування езетимібу, як монотерапії або у комбінації зі статинами, значно знижує рівень загального холестерину, ХС-ЛПНЩ, аполіпопротеїду B (апо-B), тригліцеридів та підвищує рівень ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з гіперхолестеринемією.

Фармакокінетика

Розувастатин

Абсорбція

Максимальна концентрація (C_{max}) розувастатину у плазмі крові досягається приблизно через

5 годин після прийому внутрішньо. Абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %.

Розподіл

Розувастатин екстенсивно перетворюється в печінці, яка є первинним центром синтезу холестерину та кліренсу ХС-ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв'язуються з білками плазми крові, головним чином з альбуміном.

Метаболізм

Метаболізм розувастатину обмежений (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин є дуже слабким субстратом для метаболізму на основі цитохрому P450. CYP2C9 був основним ізоферментом, що брав участь у метаболізмі, тоді як ізоферменти 2C19, 3A4 та 2D6 були залучені меншою мірою. Основними визначеними метаболітами є N-дезметил та лактон. Метаболіт N-дезметил є приблизно на 50 % менш активним, ніж розувастатин, а форма лактон вважається клінічно неактивною. Більше 90 % фармакологічної активності, направленої на пригнічення циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази, забезпечується розувастатином.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (складається з абсорбованої та неабсорбованої діючої речовини), а залишок виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 19 годин. Період напіввиведення не збільшується при високих дозах. Середній геометричний кліренс із плазми крові становить приблизно 50 л/год (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, захоплення печінкою розувастатину проходить за участю мембранного транспортера OATP-C. Цей транспортер відіграє важливу роль у виведенні розувастатину з печінки.

Лінійність/нелінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно дозі. При прийомі декількох добових доз фармакокінетичні параметри не змінюються.

Особливі групи пацієнтів

Вік та стать

Немає клінічно значущого впливу віку або статі на фармакокінетику розувастатину у дорослих. Фармакокінетика розувастатину у дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була подібною до такої у дорослих добровольців.

Раса

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення приблизно у 2 рази медіани площі під кривою «концентрація в плазмі – час» (AUC) та C_{max} розувастатину у представників монголоїдної раси (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців), порівняно з пацієнтами європеоїдної раси; у індусів спостерігається збільшення приблизно в 1,3 раза медіани AUC та C_{max}. Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив клінічно

значущої різниці у фармакокінетиці між представниками європеоїдної та негроїдної рас.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Під час дослідження за участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок хвороба нирок легкого або помірного ступеня не впливала на концентрацію розувастатину чи його метаболіту N-дезметилу в плазмі крові. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація розувастатину в плазмі крові збільшувалася у 3 рази, а концентрація N-дезметилу – у 9 разів, порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців. Концентрація розувастатину в плазмі крові у стабільному стані у пацієнтів, які проходять гемодіаліз, була приблизно на 50 % більша, ніж у здорових добровольців.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Під час дослідження за участю пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки при печінковій недостатності з показниками 7 та менше за класифікацією Чайлда – П'ю підвищення експозиції розувастатину не спостерігалося. Однак підвищена системна експозиція щонайменше вдвоє спостерігалася у двох пацієнтів з показниками 8 та 9, порівняно з пацієнтами з меншими показниками за класифікацією Чайлда – П'ю. Досвід застосування пацієнтам з показниками 9 та більше за класифікацією Чайлда – П'ю відсутній.

Генетичний поліморфізм

У фармакокінетиці інгібіторів редуктази ГМГ-КоА, в тому числі розувастатину, беруть участь транспортні білки OATP1B1 та BCRP. У хворих з генетичним поліморфізмом SLCO1B1 (OATP1B1) і/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищеного впливу розувастатину. Окремі поліморфізми SLCO1B1 c.521CC і ABCG2 c.421AA пов'язані з більш високим впливом розувастатину (AUC) порівняно з генотипами SLCO1B1 к.521TT або ABCG2 к.421CC. Це специфічне генотипування зазвичай не використовується в клінічній практиці, але пацієнтам, у яких виявлено ці типи поліморфізму, рекомендується менша добова доза розувастатину.

Діти

Два фармакокінетичні дослідження розувастатину (у формі таблеток), в якому взяли участь пацієнти віком від 10 до 17 або від 6 до 17 років (загалом 214 пацієнтів) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, показали, що вплив препарату у дітей відповідає впливу препарату у дорослих пацієнтів. Вплив розувастатину був передбачений з розрахунку дози та у 2-річний період часу.

Езетиміб

Абсорбція

Після прийому внутрішньо езетиміб швидко всмоктується та активно кон'югує з утворенням фармакологічно активного фенольного глюкуроніду (езетиміб-глюкуронід).

Середнє значення C_{max} у плазмі крові езетимібу-глюкуроніду досягається через 1−2

години, а езетимібу – через 4−12 годин.

Абсолютну біодоступність езетимібу визначити неможливо, оскільки ця сполука нерозчинна у водному розчині для ін’єкцій.

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

Розподіл

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

Метаболізм

Метаболізм езетимібу відбувається в тонкому кишечнику і печінці шляхом кон’югації з глюкуронідом (реакція фази II) з подальшим виведенням із жовчю. Мінімальний окисний метаболізм (реакція фази I) 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 крові 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 годин у плазмі крові не спостерігалося рівня радіоактивності, який можна визначити.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Фармакокінетика езетимібу однакова для дорослих та дітей віком від 6 років. Для дітей віком до 6 років дані фармакокінетичних досліджень недоступні. Клінічний досвід застосування езетимібу дітям та дорослим включав пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією та ситостеролемією.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (віком від 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 середні значення AUC загального

езетимібу були в 1,7 раза вищими 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, езетиміб 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 м^2) 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 порушеннями 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 крові загального езетимібу трохи вища (приблизно на 20 %) у жінок, ніж у чоловіків. Зниження рівня ХС-ЛПНЩ і профіль безпеки приблизно однакові в чоловіків і жінок, які приймають езетиміб. Тому немає потреби в корекції дози залежно від статі.

Клінічні характеристики

Показання

Профілактика серцево-судинних ускладнень

Препарат Роксера® Плюс показаний для зниження ризику серцево-судинних ускладнень як замісна терапія у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та гострим коронарним синдромом (ГКС) в анамнезі, у яких достатній контроль захворювання досягається одночасним застосуванням розувастатину та езетимібу як монокомпонентних препаратів у тих самих дозах, що і в комбінованому препараті.

Первинна гіперхолестеринемія/ гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Препарат Роксера® Плюс показаний як допоміжна терапія до дієти або інших нефармакологічних заходів (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) для лікування дорослих пацієнтів із первинною (гетерозиготною сімейною та несімейною)

гіперхолестеринемією або гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, у яких достатній контроль захворювання досягається одночасним застосуванням розувастатину та езетимібу як монокомпонентних препаратів у тих самих дозах, що і в комбінованому препараті.

Протипоказання

Лікарський засіб Роксера® Плюс протипоказаний при:

- підвищеній чутливості до діючих речовин або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;

- активному захворюванні печінки, в тому числі стійкому підвищенні рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якого підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищує верхню межу норми (ВМН);

- тяжких порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- міопатії;

- супутньому лікуванні циклоспорином;

- одночасному застосуванні комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- вагітності та під час періоду годування груддю; жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції.

Препарат Роксера® Плюс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг/10 мг, протипоказаний пацієнтам з міопатією чи вже наявними факторами розвитку міопатії/рабдоміолізу; такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність спадкових захворювань м’язів в індивідуальному або сімейному анамнезі; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; стани, які можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові; належність до монголоїдної раси; супутнє застосування фібратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Одночасне застосування протипоказане

Циклоспорин

Одночасне застосування препарату Роксера® Плюс із циклоспорином протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). 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). Одночасне застосування не впливає на концентрацію циклоспорину у плазмі крові.

Одночасне застосування не рекомендоване

Інгібітори протеази

Супутнє застосування інгібіторів протеази може значно підвищувати системну експозицію розувастатину, хоча точний механізм цієї взаємодії невідомий (див. таблицю 1). Зокрема, у фармакокінетичному дослідженні супутнє застосування розувастатину 10 мг та комбінованого препарату, що містить два інгібітори протеази (атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг), у здорових добровольців асоціювалося з приблизно триразовим та семиразовим збільшенням показників рівноважного AUC та C_{max} розувастатину відповідно. Одночасне застосування розувастатину і деяких комбінованих препаратів інгібіторів протеаз можливе тільки після ретельного коригування дози розувастатину з урахуванням очікуваного підвищення експозиції розувастатину (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», а також таблицю 1 у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інгібітори транспортних білків

Розувастатин є субстратом для деяких транспортних білків, у 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 концентрації його у плазмі крові та збільшення ризику міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», а також таблицю 1 у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Фібрати

Супутнє застосування розувастатину та гемфіброзилу призводить до збільшення у 2 рази C_{max} та AUC розувастатину (див. розділ «Особливості застосування»).

З огляду на дані спеціальних досліджень, значущої фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ліпідознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому прийомі з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо тому, що вони можуть викликати міопатію при прийомі окремо. Доза 40 мг/10 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким пацієнтам необхідно розпочинати терапію з дози 5 мг розувастатину.

У пацієнтів, які приймають езетиміб та фенофібрат, існує ризик розвитку холелітіазу та жовчнокам’яної хвороби (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

При підозрі на жовчнокам’яну хворобу у пацієнта, який приймає езетиміб та фенофібрат, показані обстеження жовчного міхура, а таку терапію слід призупинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Паралельний прийом фенофібрату або гемфіброзилу помірно підвищує концентрацію 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 процесі доклінічних досліджень на тваринах езетиміб збільшував рівень холестерину в міхуровій жовчі, але не у всіх видів. Ризик утворення каменів, пов’язаний із застосуванням езетимібу, не може бути виключений.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину та фузидової кислоти не проводились. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися за рахунок супутнього системного застосування фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний) поки невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Якщо системне лікування фузидовою кислотою є необхідним, то застосування розувастатину має бути припинено протягом усього періоду лікування фузидовою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші взаємодії

Антациди

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

Одночасне застосування розувастатину і суспензії антацидів, що містять алюмінію гідроксид та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину в плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект був менш вираженим у разі застосування антацидних засобів через 2 години після прийому розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалася.

Антикоагуляти

Одночасне застосування езетимібу (10 мг один раз на добу) не мало значного впливу на біодоступність варфарину та протромбіновий час у процесі дослідження за участю 12 здорових дорослих чоловіків. Однак були післяреєстраційні повідомлення про збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, на початку застосування розувастатину або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), можливе підвищення МНС.

Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.

Еритроміцин

Відомо, що одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а C_{max} – на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому Р450

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показують, що розувастатин не є ані інгібітором, ані індуктором ізоферментів системи цитохрому Р450. Крім того, розувастатин є поганим субстратом для цих ізоферментів. Отже, лікарські взаємодії через метаболізм, опосередкований цитохромом Р450,

не очікуються. Клінічно значуща взаємодія між розувастатином і флуконазолом (інгібітор ізоферментів CYP2C9 і CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітор ізоферментів CYP2A6 і CYP3A4) не спостерігалася.

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

Холестирамін

При комбінованому застосуванні з холестираміном середнє значення AUC сумарного езетимібу (езетиміб та езетиміб-глюкуронід) зменшувалося приблизно на 55 %. При додаванні езетимібу до холестираміну поступове зниження ХС-ЛПНЩ може уповільнитися (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дигоксин

З огляду на дані спеціальних досліджень, клінічно значущої взаємодії з дигоксином не очікується.

Пероральні контрацептиви/гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення рівнів у плазмі 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 в рамках клінічних досліджень і переносилася добре.

Тикагрелор

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

Взаємодії, що вимагають корекції дози розувастатину

При необхідності супутнього застосування розувастатину з іншими лікарськими засобами, які збільшують експозицію розувастатину, дози останнього мають бути скориговані. Якщо очікується збільшення AUC приблизно в 2 рази або вище, лікування слід розпочинати з 5 мг розувастатину 1 раз на добу. Максимальна добова доза розувастатину повинна бути відрегульована таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що спостерігається при прийомі 40 мг розувастатину на добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом. Наприклад, при застосуванні з гемфіброзилом максимальна доза розувастатину становитиме 20 мг (1,9-кратне збільшення), а при застосуванні з комбінацією атазанавір/ритонавір — 10 мг розувастатину (3,1-кратне збільшення).

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

Таблиця 1

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

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 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
Роксадустат 200 мг один раз в два дні	10 мг, одноразова доза	↑ 2,9 раза
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 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	Невідомо	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 навантажувальна доза, після якої 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Тафамідіс 61 мг двічі на добу в 1-й і 2-й день, потім один раз на добу з 3-го по 9-й день	10 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фостаматиніб 100 мг двічі на добу	20 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази

Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	**Режим дозування розувастатину**	**Зміни AUC розувастатину***
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
Елтромбопаг 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 **

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 *x* разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою відсоткову різницю щодо показників при застосуванні розувастатину окремо.

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

**Було проведено кілька досліджень взаємодії з різними дозами розувастатину, у таблиці 1 подано найбільш значуще співвідношення.

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

У 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.

Діти

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

Особливості застосування

Вплив на нирки

Протеїнурія, виявлена у результаті аналізу за тест-смужками, 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 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. Були повідомлення про випадки міопатії та рабдоміолізу при застосуванні езетимібу. Більшість пацієнтів, у 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 лікарськими засобами, з якими пов'язаний ризик виникнення рабдоміолізу.

Якщо виникла підозра на міопію, що проявляється м'язовою слабкістю і підвищенням рівня креатинфосфокінази (КФК) більше ніж у 10 разів ВМН, прийом езетимібу, будь-яких статинів або інших лікарських засобів, які приймалися одночасно, необхідно негайно припинити. Пацієнти, які розпочинають терапію лікарським засобом Роксера® Плюс, мають бути проінформовані про ризик виникнення міопатії і повинні негайно повідомляти про появу будь-якого м'язового болю, чутливості або слабкості (див. розділ «Побічні реакції»).

У кількох випадках повідомлялося, що статини спричиняють *de novo* або загострюють уже наявну міастенію гравіс чи міастенію очей (див. розділ «Побічні реакції»). У разі посилення симптомів слід припинити застосування лікарського засобу Роксера® Плюс. Повідомлялося про рецидиви, коли (повторно) вводили той самий або інший статин.

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 початковий рівень КК значно підвищений (> 5 разів від ВМН), 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, не слід починати застосування препарату.

Перед початком лікування

Препарат Роксера® Плюс, як і інші інгібітори 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 сімейному 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 рівня препарату у плазмі крові (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);

– супутнє застосування фібратів.

У таких пацієнтів пов’язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо початковий рівень КК значно підвищений (> 5 разів від ВМН), лікування починати не слід.

У період терапії

Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м’язовий біль, слабкість або судоми невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівень КК. Застосування препарату слід припинити, якщо рівень КК значно підвищений (> 5 разів від ВМН) або якщо симптоми з боку м’язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівень КК ≤ 5 разів від ВМН). У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом Роксера® Плюс або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. У регулярному моніторингу рівня КК у безсимптомних 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 КК у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.

Під час клінічних досліджень не було отримано доказів підвищеного впливу на скелетну мускулатуру у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин 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, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА. Тому застосування препарату Роксера® Плюс у комбінації з гемфіброзилом не рекомендується. Користь подальшої зміни рівня ліпідів при застосуванні препарату Роксера® Плюс у комбінації з фібратами потрібно ретельно зважувати порівняно з потенційними ризиками, пов’язаними із застосуванням таких комбінацій. Доза розувастатину 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

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

Фузидова кислота

Препарат Роксера® Плюс не слід застосовувати одночасно із фузидовою кислотою або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Для пацієнтів, для яких системне застосування фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами потрібно припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Були повідомлення про випадки рабдоміолізу (включаючи летальні) у пацієнтів, які отримували фузидову кислоту і статини в комбінації.

Пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, якщо він відчуває симптоми, такі як м’язова слабкість, біль або в’ялість. Терапія статинами може бути повторно проведена через 7 днів після застосування останньої дози фузидової кислоти.

У виняткових випадках, коли необхідне тривале системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, одночасне застосування препарату Роксера® Плюс і фузидової кислоти можливе тільки під ретельним медичним наглядом.

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.

Застосування препарату Роксера® Плюс 40 мг/10 мг протипоказано пацієнтам, які зловживають алкоголем.

Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування препарату Роксера® Плюс 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 Роксера® Плюс.

Відомо про рідкісні летальні або нелетальні випадки печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, в тому числі розувастатин.

Під час досліджень у пацієнтів, які застосовували комбінацію статин та езетиміб, спостерігалося поступове підвищення рівня трансаміназ (≥ 3 разів від ВМН). Слід проводити функціональні печінкові проби на початку терапії препаратом Роксера® Плюс та згідно з рекомендаціями щодо статину (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Раса

У дослідженнях фармакокінетики спостерігалося зростання системної експозиції препарату у пацієнтів монголоїдної раси порівняно з європейцями (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід враховувати як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрації 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, поки доза розувастатину не буде скоригована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Інтерстиціальне захворювання легень

Поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень були зареєстровані при застосуванні деяких статинів, особливо у разі довготривалої терапії (див. розділ «Побічні реакції»). До симптомів порушення належать диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втома, втрата маси тіла та гарячка). Якщо підозрюється, що у пацієнта розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, застосування статинів потрібно припинити.

Цукровий діабет

Деякі факти свідчать, що статини підвищують рівень глюкози в крові і у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, яка вимагатиме лікування. Однак зниження ризику судинних порушень при застосуванні статинів перевищує цю загрозу, і тому вона не має бути підставою для припинення терапії статинами. За станом пацієнтів групи ризику (рівень глюкози натще 5,6−6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль згідно з чинними настановами.

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

Фібрати

Дослідження щодо безпеки та ефективності одночасного застосування езетимібу з фібратами не проводили. При підозрі на жовчнокам'яну хворобу у пацієнта, який приймає розувастатин/езетиміб та фенофібрат, показані обстеження жовчного міхура, а таку терапію слід призупинити (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Антикоагулянти

При додаванні препарату Роксера® Плюс до варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту або флуїндіону необхідно здійснювати моніторинг МНС належним чином.

Діти

Вплив розувастатину на лінійний ріст (зріст), масу тіла, ІМТ та розвиток вторинних статевих ознак за шкалою Танера у дітей віком 10–17 років оцінювався лише протягом одного року. Після 52 тижнів досліджуваного лікування жодного впливу на ріст, масу тіла, ІМТ або статеве дозрівання виявлено не було (див. розділ «Фармакодинаміка»). Досвід клінічних досліджень застосування препарату дітям обмежений, і довготривалий ефект застосування розувастатину (> 1 рік) на статеве дозрівання невідомий.

У клінічному дослідженні у дітей, 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»).

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку. Призначаючи лікарський засіб пацієнтам, слід повідомляти про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і уважно спостерігати за ними. У разі появи ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, потрібно негайно припинити застосування лікарського засобу Роксера® Плюс та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса — Джонсона або медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) під час застосування лікарського засобу Роксера® Плюс, лікування необхідно негайно припинити і надалі ніколи не застосовувати цей лікарський засіб.

Препарат Роксера® Плюс містить *лактозу*. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальним дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Препарат Роксера® Плюс містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Препарат Роксера® Плюс протипоказаний у період вагітності та годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Період вагітності

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину суттєво важливі для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ-КоА-редуктази перевищує можливу користь від застосування препарату у період вагітності. У деяких дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Якщо пацієнтка вагітніє у період застосування препарату, лікування слід негайно припинити.

Немає клінічних даних щодо застосування езетимібу у період вагітності. Дослідження на тваринах із застосуванням езетимібу як монотерапії не виявили доказів прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність, внутрішньоутробний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.

Період годування груддю

Препарат Роксера® Плюс протипоказаний у період годування груддю. Обмежені дані з опублікованих звітів свідчать про наявність розувастатину у грудному молоці жінки. Розувастатин проникає у грудне молоко щурів. Через механізм дії розувастатину існує потенційний ризик побічних реакцій у немовляти.

Дослідження показали, що езетиміб проникає у грудне молоко щурів. Немає даних щодо проникнення езетимібу у грудне молоко людини.

Фертильність

Дані щодо впливу езетимібу на фертильність людини відсутні. Езетиміб не впливає на репродуктивну функцію самців та самок щурів, розувастатин при застосуванні у високих дозах має токсичний вплив на мавп та собак.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не проводили досліджень щодо визначення впливу розувастатину або езетимібу на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Однак при керуванні автомобілем та іншими механічними засобами слід враховувати, що під час лікування може виникнути запаморочення.

Спосіб застосування та дози

Перед початком лікування пацієнту потрібно призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватись і протягом лікування.

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

До переходу на лікарський засіб Роксера® Плюс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза препарату Роксера® Плюс повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу.

Роксера® Плюс не застосовують для початкової терапії. На початку застосування або якщо потрібна зміна дози будь-якої діючої речовини фіксованої комбінації через будь-яку причину (наприклад, вперше діагностовано захворювання, зміна стану пацієнта або взаємодія лікарських засобів), окремі компоненти повинні бути застосовані повторно для визначення дози.

Препарат Роксера® Плюс слід приймати щонайменше за 2 години до і щонайменше через 4 години після прийому секвестрантів жовчних кислот (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Додаткова інформація щодо спеціальних груп населення

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком понад 70 років рекомендується початкова доза розувастатину 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Додаткова корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з легким порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг розувастатину. Застосування препарату Роксера® Плюс 40 мг/10 мг протипоказано пацієнтам з порушенням функції нирок помірної тяжкості. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування препарату Роксера® Плюс протипоказано у будь-яких дозах (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (5–6 балів за шкалою Чайлда – П'ю) корекція дози не потрібна. Препарат Роксера® 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. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Препарат Роксера® Плюс протипоказаний пацієнтам із гострим захворюванням печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Раса

У пацієнтів монголоїдної раси спостерігалася підвищена системна експозиція препарату (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендована початкова доза розувастатину для пацієнтів азіатського походження становить 5 мг. Доза 40 мг/10 мг протипоказана пацієнтам монголоїдної раси (див. розділ «Протипоказання»).

Генетичний поліморфізм

Відомо, що специфічні типи генетичного поліморфізму можуть призводити до збільшення експозиції розувастатину. Пацієнтам із наявністю таких типів поліморфізму рекомендується зменшити добову дозу розувастатину.

Дозування для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії

Рекомендована початкова доза розувастатину для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування препарату Роксера® Плюс 40 мг/10 мг пацієнтам зі схильністю до розвитку міопатії протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Супутня терапія

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад OATP1B1 та

BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному застосуванні розувастатину з певними лікарськими засобами, здатними підвищувати концентрацію розувастатину в плазмі крові через взаємодію з цими транспортними білками (наприклад з циклоспорином та деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атаназавіром, лопінавіром та/або типранавіром, див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити терапію препаратом Роксера® Плюс. У ситуаціях, коли одночасного застосування цих лікарських засобів із препаратом Роксера® Плюс уникнути неможливо, слід зважити користь та ризики від супутнього застосування та ретельно підбирати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти

Безпека та ефективність застосування таблеток розувастатину/езетимібу дітям (віком до 18 років) на даний час не встановлені, тому застосування препарату Роксера® Плюс не рекомендується цій віковій групі.

Передозування

У разі передозування рекомендується підтримувальна терапія та симптоматичне лікування.

Розувастатин

Потрібен контроль функції печінки та рівня КФК. Ефективність гемодіалізу малоймовірна.

Езетиміб

Були деякі повідомлення про передозування езетимібом, у більшості випадків це не спричинило небажаних явищ. Зафіксовані побічні реакції не мали значного впливу.

Побічні реакції

Несприятливі реакції, які спостерігаються при застосуванні розувастатину, як правило, легкі і тимчасові.

У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через небажані реакції.

У таблиці 2 представлено побічні реакції на застосування розувастатину, визначені на підставі даних клінічних і постмаркетингових досліджень.

Пов’язані з езетимібом побічні реакції спостерігалися з більшою частотою у пацієнтів,

які отримували езетиміб (N = 2396), ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (N = 1159), а також у пацієнтів, які отримували супутню терапію езетимібом зі статинами (N = 11308), ніж у тих, хто отримував монотерапію статинами (N = 9361). Постмаркетингові побічні реакції, пов’язані з езетимібом, були отримані з повідомлень про езетиміб, що застосовувався окремо або зі статинами.

Побічні реакції класифікуються залежно від частоти і системи органів: дуже часто (≥ 1/10); часто ([3] 1/100 − < 1/10); нечасто ([3] 1/1000 − < 1/100); рідко ([3] 1/10000 − < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Таблиця 2

Побічні реакції на підставі даних клінічних і постмаркетингових досліджень

Система органів	**Побічні реакції**	**Частота**	
		Розувастатин	**Езетиміб**
З боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія	Рідко	Невідомо
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоедему	Рідко	
	Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив’янку та анафілактичні реакції	–	Невідомо
З боку ендокринної системи	Цукровий діабет[1]	Часто	–
З боку обміну речовин та харчування	Зниження апетиту	–	Нечасто
З боку психіки	Депресія	Невідомо	Невідомо
З боку нервової системи	Головний біль	Часто	Часто
	Запаморочення	Часто	Невідомо
	Поліневропатія	Дуже рідко	–
	Втрата пам’яті	Дуже рідко	–
	Периферична невропатія	Невідомо	–
	Розлади сну (включаючи безсоння та нічні жахи)	Невідомо	–
	Парестезія	–	Нечасто
	Міастенія гравіс	Невідомо	–
З боку очей	Міастенія очей	Невідомо	–
З боку судин	Припливи, артеріальна гіпертензія	–	Нечасто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Невідомо	Нечасто
	Диспное	Невідомо	Невідомо

З боку шлунково-кишкового тракту	Запор	Часто	Невідомо
	Нудота	Часто	Нечасто
	Абдомінальний біль	Часто	Часто
	Панкреатит	Рідко	Невідомо
	Діарея	Невідомо	Часто
	Сухість у роті	–	Нечасто
	Гастрит	–	Нечасто
	Метеоризм	–	Часто
	Диспепсія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	–	Нечасто
З боку жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня печінкових трансаміназ	Рідко	–
	Жовтяниця	Дуже рідко	–
	Гепатит	Дуже рідко	Невідомо
	Жовчнокам’яна хвороба	–	Невідомо
	Холецистит	–	Невідомо
З боку шкіри та підшкірних тканин	Свербіж	Нечасто	Нечасто
	Висип	Нечасто	Нечасто
	Кропив’янка	Нечасто	Нечасто
	Синдром Стівенса — Джонсона	Невідомо	–
	Мультиформна еритема	–	Невідомо
	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)	Невідомо	
З боку м’язів та сполучної тканини	Міалгія	Часто	Часто
	Міопатія (в тому числі міозит)	Рідко	Невідомо
	Рабдоміоліз	Рідко	Невідомо
	Артралгія	Дуже рідко	Нечасто
	Імунообумовлена некротична міопатія	Невідомо	–
	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами	Невідомо	–
	Біль у спині	–	Нечасто
	М’язова слабкість	–	Нечасто
	Біль у кінцівках	–	Нечасто
	М’язовий спазм, біль у шиї	–	Нечасто
	Вовчакоподібний синдром	Рідко	-
	Розрив м’язів	Рідко	-
З боку нирок та сечовидільної системи	Гематурія	Дуже рідко	–
З боку статевих органів та молочних залоз	Гінекомастія	Дуже рідко	–
Загальні порушення	Астенія	Часто	Нечасто
	Набряк	Невідомо	–
	Периферичний набряк	–	Нечасто
	Втомлюваність	–	Часто
	Біль у грудях, біль	–	Нечасто

Дані досліджень	Підвищення АЛТ та/або АСТ	–	Часто
	Підвищення рівня КФК у сироватці крові, підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази, порушення функціональних печінкових проб	–	Нечасто
[1] Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ>30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).			

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота побічних реакцій на застосування розувастатину залежить, як правило, від дози.

Опис окремих побічних реакцій

Вплив на нирки

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за «тестом смужки»). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до або більше зареєстровані через деякий час у < 1 % пацієнтів, які приймали препарат 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 вираженість протеїнурії зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. Перегляд даних клінічних досліджень та післяреєстраційного досвіду застосування не виявив причинного зв’язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

Гематурія спостерігалась у пацієнтів, які застосовували розувастатин, і дані клінічних досліджень свідчать про її низьку частоту.

Вплив на скелетну мускулатуру

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит) та рідко – рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї спостерігалися при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг. У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівня КК; у більшості випадків явище було слабким, безсимптомним та тимчасовим. Якщо рівень КК підвищений (> 5 разів від 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, спостерігалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, безсимптомним та тимчасовим.

Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні деяких статинів:

- сексуальна дисфункція;

- виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довгостроковій терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Рабдоміоліз, серйозні порушення функції нирок і печінки (переважно полягають у підвищенні печінкових трансаміназ) спостерігались частіше при застосуванні препарату в дозі 40 мг.

Показники лабораторних досліджень

У контрольованих клінічних дослідженнях монотерапії езетимібом клінічно значуще підвищення сироваткових трансміназ (АЛТ та/або АСТ ≥ 3 разів від ВМН) було подібним при застосуванні езетимібу (0,5 %) та плацебо (0,3 %). У дослідженнях комбінованої терапії підвищення у більшості випадків було безсимптомним і не було пов’язано з холестазом. Частота появи становила 1,3 % у пацієнтів, які супутньо приймали езетиміб та статин, та 0,4 % у пацієнтів, які приймали тільки статин. Показники нормалізувалися після припинення лікування або при продовженні терапії (див. розділ «Особливості застосування»). Під час клінічних досліджень у пацієнтів, що отримували монотерапію езетимібом, зростання КФК > 10 разів від ВМН було зафіксовано у 4-х з 1674 (0,2 %) та у 1-го з 786 (0,1 %) пацієнтів групи плацебо. Таке ж зростання КФК було зафіксовано у 1 з 917 (0,1 %) пацієнтів, які супутньо приймали езетиміб та статин, та у 4-х з 929 (0,4 %) пацієнтів, які приймали тільки статин. Не було зафіксовано підвищення міопатії або рабдоміолізу, пов’язаних з лікуванням езетимібом, порівняно з групами контролю (плацебо або монотерапія статином) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

У дітей, які приймали розувастатин, після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності підвищення КК > 10 разів від ВМН та симптоми з боку м’язів спостерігалися частіше порівняно з такими у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»). Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та дорослих подібний.

У клінічних дослідженнях за участю дітей (віком 6–10 років) з гетерозиготною сімейною та несімейною гіперхолестеринемією (n = 138) підвищення АЛТ та/або АСТ (≥ 3 разів від ВМН спостерігалося у 1,1 % пацієнтів у групі езетимібу порівняно з 0 % у групі плацебо. Підвищення КФК (≥ 10 разів від ВМН) та випадки міопатії не були зареєстровані.

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 в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи та світла. Лікарський засіб не потребує особливих температурних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.