ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОЗУЛІП^{Ò} ПЛЮС

(ROSULIP^{Ò} 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 по 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 Е 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 Е 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 Е 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 Е 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 С10В А06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Розувастатин.

Механізм дії.

Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази — ферменту, який регулює швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глютарил-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.

Фармакодинамічні ефекти.

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 (див. таблицю 1). Розувастатин зменшує також співвідношення холестерину (ХС) ЛПНЩ / холестерину ЛПВЩ, загального холестерину / холестерину ЛПВЩ, холестерину неЛПНЩ / холестерину ЛПВЩ та співвідношення аполіпопротеїну В / аполіпопротеїну А-І.

Таблиця 1

Відповідь на дозу у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією типу IIa та IIb

(відкоригована середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем)

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

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

Езетиміб.

Механізм дії.

Езетиміб — це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію холестерину та відповідних рослинних стеролів. Езетиміб є пероорально активним і 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 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 із гіперхолестеринемією езетиміб на

54 % знижував абсорбцію холестерину порівняно з плацебо.

Фармакодинамічні ефекти.

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 прямо пропорційно 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.

Сумісне застосування розувастатину й езетимібу.

Одночасне застосування 10 мг розувастатину і 10 мг езетимібу призвело до 1,2-кратного збільшення AUC розувастатину у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Не можна виключити фармакодинамічну взаємодію з точки зору побічних ефектів між розувастатином і езетимібом.

Розувастатин.

Всмоктування.

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

Розподіл.

Розувастатин значним чином поглинається печінкою, яка відіграє основну роль у синтезі холестерину та виведенні ХС-ЛПНЩ. Об’єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Майже 90 % розувастатину зв’язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном.

Метаболізм.

Розувастатин зазнає обмеженого метаболізму (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із використанням гепатоцитів людини свідчать, що розувастатин є слабким субстратом для метаболізму на основі ферментів цитохрому P450. Основним задіяним ізоферментом є CYP2C9, дещо меншу роль відіграють 2C19, 3A4 та 2D6. Основними визначеними метаболітами є N-десметиловий та лактоновий метаболіти. N-десметил-метаболіт приблизно на 50 % менш активний, ніж розувастатин, лактоновий метаболіт вважається клінічно неактивним. На розувастатин припадає більше 90 % активності циркулюючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази.

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 19 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 OATP-C. 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 та стать.

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

Етнічні групи.

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення приблизно в 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 і негроїдної 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 спостерігалося подовження періоду напіввиведення щонайменше удвічі.

Досвід застосування розувастатину пацієнтам з балом вище 9 за шкалою 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 10−18 або 6−18 років (загалом 214 пацієнтів) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, показали, що вплив препарату у дітей відповідає впливу препарату у дорослих пацієнтів. Було вивчено вплив розувастатину залежно від дози та впродовж 2 років застосування.

Езетиміб.

Абсорбція.

Після прийому всередину 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, а 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. 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 всередину 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 спостерігалося рівнів радіоактивності, що визначаються.

Особливі групи пацієнтів.

Вік та стать.

Концентрація в плазмі 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.

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 середнє значення площі під кривою «концентрація в плазмі — час» (AUC) загального езетимібу було в 1,7 раза вищим 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, лікарський засіб 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 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 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.

Діти.

Фармакокінетика езетимібу аналогічна у дітей віком від 6 років і дорослих. Щодо дітей віком до 6 років дані фармакокінетичних досліджень недоступні. Клінічний досвід застосування езетимібу дітям та підліткам включав пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією або ситостеролемією.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб призначати додатково до дієти для лікування дорослих пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, у яких достатній контроль захворювання досягається одночасним застосуванням розувастатину й езетимібу як монокомпонентних препаратів в тих самих дозах, що і в комбінованому препараті.

Протипоказання.

Розуліп® Плюс протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до активних речовин (розувастатину, езетимібу) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

- пацієнтам із активним захворюванням печінки, в тому числі зі стійким підвищенням рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яким підвищенням рівнів трансаміназ у сироватці втричі і більше від верхньої межі норми (ВМН);

- у період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції;

- пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- пацієнтам із міопатією;

- пацієнтам, які одночасно отримують комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксилапревір;

- пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин;

- дітям.

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

До факторів такого ризику належать:

– помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);

– гіпотиреоз;

– наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м’язових захворювань;

– наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА- редуктази або фібратів;

– зловживання алкоголем;

– стани, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату в плазмі крові;

– належність до монголоїдної раси;

– супутнє застосування фібратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування протипоказане

Циклоспорин

Одночасне застосування лікарського засобу Розуліп® Плюс з циклоспорином протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). У період супутнього застосування розувастатину і циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, які спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Одночасне застосування не впливає на концентрацію циклоспорину у плазмі крові.

Одночасне застосування не рекомендоване

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину і комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру / 100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину 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 2).

Комбінація не підходить для початкової терапії. Початок лікування або коригування дози, якщо необхідно, слід проводити тільки з монокомпонентами, і після встановлення потрібних доз можливий перехід на комбінацію відповідної фіксованої дози.

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», а також таблицю 2 у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гемфіброзил та інші ліпідознижувальні засоби

Одночасне застосування лікарського засобу Розуліп® Плюс і 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 спричиняти міопатію, коли їх застосовувати окремо. Доза 40 мг / 10 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які приймають езетиміб і 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 і фенофібрат, показані обстеження жовчного міхура, а таку терапію слід призупинити (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Комбінована терапія езетимібом і 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, не виявлений.

Фузидова кислота

Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися за рахунок супутнього системного застосування фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний чи 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»).

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.

Інші взаємодії

Антациди

Одночасне застосування лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 й еритроміцину знижувало AUC розувастатину на 20 %, а C_{max} — на 30 %. Ця взаємодія може бути спричинена посиленою перистальтикою кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином і флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

У доклінічних дослідженнях було виявлено, що езетиміб не індукує ферменти цитохрому Р450, які метаболізують лікарські засоби. Не відмічалися клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії між езетиміблм і лікарськими засобами, що метаболізується цитохромами Р450: 1А2, 2D6, 2С8, 2С9, 3А4 — або N-ацетилтрансферазою.

Антагоністи вітаміну К

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 міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може сприяти зниженню 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 лікарського засобу Розуліп® Плюс до варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту або флуїндіону необхідно здійснювати моніторинг МНС належним чином (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні контрацептиви / гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину і пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Таке підвищення плазмових рівнів крові слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно застосовують розувастатин і 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.

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.

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.

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 експозиції (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 відмічається 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 із комбінацією атазанавір/ритонавір — 10 мг розувастатину (3,1-кратне збільшення).

Якщо очікується, що експозиція препарату (AUC) зросте менш ніж у 2 рази, початкову дозу зменшувати не потрібно, але слід дотримуватися обережності при збільшенні дози розувастатину вище 20 мг.

Таблиця 2

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*
Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше ніж у 2 рази		
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг / 100 мг / 100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг один раз на добу 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг / ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	2,7 раза
Омбітасвір 25 мг / паритапревір 150 мг / ритонавір 100 мг один раз на добу / дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	2,6 раза
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
Клопідогрель 300 мг навантажувальна доза, після якої 75 мг через 24 год	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
Гемфіброзил 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 **
Зниження 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, зазначені як зміна в *x* разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації і окремо. Дані, зазначені у відсотках, являють собою відсоткову різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, зменшення — ↓.

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

Лікарські засоби/комбінації, що 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.

Комбінація не підходить для початкової терапії. Початок лікування або коригування дози якщо необхідно, слід проводити лише з монокомпонентними препаратами, і після встановлення потрібних доз можливий перехід на комбінацію відповідної фіксованої дози.

Особливості застосування.

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.

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 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 Розуліп® 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»).

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 × 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, застосування лікарського засобу 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» і «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 × 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 ×ВМН) або якщо симптоми з боку м’язів тяжкі та спричиняють щоденний дискомфорт (навіть якщо рівні КК ≤ 5 × ВМН). У разі зникнення симптомів і 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, нікотиновою 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 лікарського засобу 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» і «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).

Фузидова кислота

Лікарський засіб Розуліп® 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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 важких інфекцій, одночасне застосування лікарського засобу Розуліп® 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.

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 лікарським засобом Розуліп® Плюс.

Через невідомі ефекти посиленого впливу езетимібу у пацієнтів з помірною або вираженою печінковою недостатністю розувастатин/езетиміб не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Під час досліджень у пацієнтів, які застосовували комбінацію статин/езетиміб, спостерігалося поступове підвищення рівнів трансаміназ (≥ 3 × ВМН). При прийомі комбінації езетимібу зі статином слід проводити функціональні печінкові проби на початку терапії та згідно з рекомендаціями стосовно статину (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»).

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.

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» і «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 розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід обміркувати 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» і «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 і 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 і в 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/м^2, 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 спостерігалося 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 лікарського засобу Розуліп® Плюс і інших препаратів, здатних знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, наприклад кетоконазолу, спіронолактону та циметидину.

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 і фенофібрат, показані обстеження жовчного міхура, а таку терапію слід призупинити (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Антикоагулянти

При додаванні лікарського засобу Розуліп® Плюс до варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту або флуїндіону потрібен належний моніторинг МНС.

Циклоспорин

Див. розділи «Протипоказання» і «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 лікарський засіб Розуліп® Плюс не рекомендується цій віковій групі.

Захворювання печінки та зловживання алкоголем

Розуліп® Плюс слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають алкоголем і/або мають в анамнезі захворювання печінки.

Лікарський засіб Розуліп® Плюс містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Розуліп® Плюс протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати належні засоби контрацепції.

Період вагітності

Розувастатин

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.

Езетиміб

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

Розувастатин

Немає даних щодо проникнення розувастатину у грудне молоко людини.

Езетиміб

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 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 лікарського засобу.

Корекцію дози можна проводити після 4 тижнів терапії.

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

Розуліп® Плюс не підходить для початкової терапії. Початок лікування або коригування дози якщо необхідно, слід проводити лише з монокомпонентними препаратами, і після встановлення потрібних доз можливий перехід на комбінацію відповідної фіксованої дози.

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.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти 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. (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання», «Особливості застосування»). 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 (див. розділ «Протипоказання»).

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 лікарського засобу Розуліп® 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Супутня терапія.

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

ретельно підбирати дозу лікарського засобу Розуліп ® Плюс.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Розуліп ® Плюс дітям не вивчалася. Застосовувати протипоказано.

Передозування.

Опублікованих даних щодо передозування розувастатину немає. Не існує специфічного лікування у разі передозування розувастатину.

У клінічних дослідженнях застосування езетимібу 50 мг/добу 15 здоровим добровольцям до 14 днів або 40 мг/добу 18 пацієнтам із первинною гіперхолестеринемією протягом 56 днів загалом добре переносилося. У тварин не спостерігалася токсичність після однократного перорального введення доз 5000 мг/кг езетимібу у щурів і мишей та 3000 мг/кг у собак.

Повідомлялося про декілька випадків передозування езетимібу; у більшості випадків це не спричинило небажаних явищ. Небажані явища, які спостерігалися, не були серйозними.

У разі передозування слід вжити симптоматичних та підтримуючих заходів. Необхідний контроль функції печінки та рівнів КК. Малоймовірно, що гемодіаліз буде ефективним.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки

Побічні реакції під час застосування розувастатину, як правило, були легкими та оборотними. У контрольованих клінічних дослідженнях менше 4 % пацієнтів, які застосовували розувастатин, вийшли із дослідження через небажані реакції.

У клінічних дослідженнях тривалістю до 112 тижнів застосовували тільки езетиміб 10 мг на добу загалом 2396 пацієнтам: разом зі статинами — 11 308 пацієнтам або з фенофібратом — 185 пацієнтам. Побічні реакції, як правило, були легкими та оборотними. Загальна частота побічних реакцій була подібною при застосуванні езетимібу і плацебо, як і частота припинення лікування внаслідок несприятливих побічних реакцій.

Є дані клінічних досліджень, у яких 1200 пацієнтів приймали комбінацію розувастатину й езетимібу. Найбільш частими побічними реакціями, пов’язаними з комбінованим застосуванням розувастатину й езетимібу, у пацієнтів з гіперхолестеринемію були збільшення рівнів печінкових трансаміназ, шлунково-кишкові порушення та біль у м’язах. Це відомі побічні реакції на застосування діючих речовин лікарського засобу. Однак не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між розувастатином і езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

В таблиці 3 представлено побічні реакції на застосування розувастатину, визначені на підставі даних клінічних і постмаркетингових досліджень.

Небажані реакції класифікуються за системами органів і за частотою: 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).

Система органів	Небажані реакції	Частота	
		Розувастатин	Езетиміб
З боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія[2,3]	Рідко	Невідомо
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоедему[2]	Рідко	–
	Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку та анафілактичні реакції[3]	–	Невідомо
З боку ендокринної системи	Цукровий діабет[1,2]	Часто	–
З боку обміну речовин та харчування	Зниження апетиту[3]	–	Нечасто
З боку психіки	Депресія[2,3]	Невідомо	Невідомо
З боку нервової системи	Головний біль[2,3]	Часто	Часто
	Запаморочення[2,3]	Часто	Невідомо
	Поліневропатія[2]	Дуже рідко	–
	Втрата пам'яті[2]	Дуже рідко	–
	Периферична невропатія[2]	Невідомо	–
	Розлади сну (включаючи безсоння та нічні жахи)[2]	Невідомо	–
	Парестезія[3]	–	Нечасто
З боку судин	Припливи[3], артеріальна гіпертензія[3]	–	Нечасто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель[2,3]	Невідомо	Нечасто
	Диспное[2,3]	Невідомо	Невідомо
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор[2,3]	Часто	Невідомо
	Нудота[2,3]	Часто	Нечасто
	Абдомінальний біль[2,3]	Часто	Часто
	Панкреатит[2,3]	Рідко	Невідомо
	Діарея[2,3]	Невідомо	Часто
	Сухість у роті[3]	–	Нечасто
	Гастрит[3]	–	Нечасто
	Метеоризм[3]	–	Часто
	Диспепсія[3], гастроезофагеальна рефлюксна хвороба[3]	–	Нечасто

З боку жовчовивідної системи	Підвищення рівня печінкових трансаміназ[2]	Рідко	–
	Жовтяниця[2]	Дуже рідко	–
	Гепатит[2,3]	Дуже рідко	Невідомо
	Жовчнокам’яна хвороба[3]	–	Невідомо
	Холецистит[3]	–	Невідомо
З боку шкіри та підшкірних тканин	Свербіж[2,3]	Нечасто	Нечасто
	Висип[2,3]	Нечасто	Нечасто
	Кропив’янка[2,3]	Нечасто	Нечасто
	Синдром Стівенса — Джонсона[2]	Невідомо	–
	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) [2]	Невідомо	–
	Мультиформна еритема[3]	–	Невідомо
З боку м’язів та сполучної тканини	Міалгія[2,3]	Часто	Часто
	Міопатія (в тому числі міозит)[2]	Рідко	Невідомо
	Рабдоміоліз[2]	Рідко	Невідомо
	Артралгія[2,3]	Дуже рідко	Нечасто
	Імунообумовлена некротична міопатія[2]	Невідомо	–
	Порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами[2]	Невідомо	–
	Біль у спині[3]	–	Нечасто
	М’язова слабкість[3]	–	Нечасто
	Біль у кінцівках[3]	–	Нечасто
	М’язовий спазм, біль у шиї[3]	–	Нечасто
	Вовчакоподібний синдром[2]	Рідко	-
	Розрив м’язів[2]	Рідко	-
З боку нирок та сечовивідної системи	Гематурія[2]	Дуже рідко	–
З боку статевих органів та молочних залоз	Гінекомастія[2]	Дуже рідко	–
Загальні порушення	Астенія[2,3]	Часто	Нечасто
	Набряк[2]	Невідомо	–
	Периферичний набряк[3]	–	Нечасто
	Втомлюваність[3]	–	Часто
	Біль у грудях[3], біль[3]	–	Нечасто
Дані досліджень	Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ)[3]	–	Часто
	Підвищення рівня КФК у сироватці крові[3], підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази[3], відхилення у показниках функціональних печінкових проб[3]	–	Нечасто
[1] Частота залежить від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м^2, підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі) — для розувастатину.			

[2] Профіль небажаних реакцій на застосування розувастатину за даними клінічних досліджень та великого досвіду постмаркетингового застосування.

[3] Побічні реакції, які спостерігалися в клінічних дослідженнях езетимібу (застосовували як монотерапію чи одночасно зі статином) або під час постмаркетингового застосування езетимібу (як окремо, так і зі статином). У пацієнтів, які отримували езетиміб (n = 2396), побічні реакції спостерігалися з більшою частотою, ніж при прийомі плацебо (n = 1159), а у пацієнтів, які отримували езетиміб одночасно зі статином (n = 11308), — з більшою частотою, ніж при застосуванні тільки статину (n = 9361).

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 канальцевого 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 спостерігалося 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 і гострим або прогресуючим захворюванням нирок.

На тлі застосування розувастатину 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 розувастатину, особливо при дозах > 20 мг.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (> 5 × ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, відзначалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

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 розувастатину в дозі 40 мг.

Показники лабораторних досліджень

У контрольованих клінічних дослідженнях монотерапії езетимібом клінічно значуще підвищення сироваткових трансаміназ (АЛТ та/або АСТ ≥ 3 × ВМН) було подібним при застосуванні езетимібу (0,5 %) і 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 одночасно приймали езетиміб і 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 × ВМН було зафіксовано у 4 з 1674 (0,2 %) та у 1 з 786 (0,1 %) пацієнтів групи плацебо. Таке ж зростання КФК було зафіксовано у 1 з 917 (0,1 %) пацієнтів, які одночасно приймали езетиміб і статин, та у 4 з 929 (0,4 %) пацієнтів, які приймали тільки статин.

Не було зафіксовано підвищення частоти міопатії або рабдоміолізу, пов’язаних з лікуванням езетимібом, порівняно з групами контролю (плацебо або монотерапія статином) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Розуліп® Плюс дітям (віком до 18 років) на цей час не встановлені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Розувастатин

Підвищення рівня креатинкінази > 10 × ВМН та симптоми з боку м’язів після фізичного навантаження або підвищеної фізичної активності спостерігалися частіше у 52-тижневому клінічному дослідженні за участю дітей та підлітків порівняно з дорослими. Проте профіль безпеки розувастатину у дітей та підлітків був подібним до такого у дорослих.

Езетиміб

Під час дослідження за участю дітей віком від 6 до 10 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (n = 138) підвищення рівня АЛТ та/або АСТ (≥ 3 × ВМН) спостерігалися у 1,1 % (1 пацієнт) у групі езетимібу порівняно з 0 % у групі плацебо. Підвищення КК не було (≥ 10 × ВМН). Про випадки міопатії не повідомлялося.

Під час дослідження за участю підлітків віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (n = 248) підвищення рівня АЛТ та/або АСТ (≥ 3 × ВМН) спостерігалися у 3 % (4 пацієнтів) у групі езетимібу/симвастатину порівняно з 2 % (2 пацієнтами) у групі монотерапії симвастатином; ці показники становили відповідно 2 % (2 пацієнти) і 0 % щодо підвищення КК (≥ 10 × ВМН). Про випадки міопатії не повідомлялося.

У цьому дослідженні не порівнювали рідкісні побічні реакції на препарат.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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 від дати виробництва першої таблетки, які містяться в капсулі.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C 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.