

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/10 мг

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/10 мг

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг/10 мг

Rosuvastatin/ezetimibe

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/10 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба (в форме гранулята).

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/10 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба (в форме гранулята).

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг/10 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция) и 10 мг эзетимиба (в форме гранулята).

Вспомогательные вещества с известным действием:

Дозировка	10 мг/10 мг	20 мг/10 мг	40 мг/10 мг
Лактоза	62,85 мг	62,85 мг	62,84 мг

Препарат содержит следы натрия.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/10 мг

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого или светло-коричневато-желтого, или светло-коричнево-желтого цвета, с гравировкой R2 на одной стороне таблетки.

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/10 мг

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой R4 на одной стороне таблетки.

Роксера® Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг/10 мг

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от серовато-фиолетового до светло-серио-фиолетового цвета, с гравировкой R5 на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

29.09.2025	Стр 1 из 26
------------	-------------

Первичная гиперхолестеринемия/гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Роксера Плюс назначается в качестве заместительной терапии в дополнение к диете и другим немедикаментозным методам лечения (например, физическая нагрузка, снижение веса) взрослым пациентам с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, состояние которых адекватно контролируется принимаемыми по отдельности компонентами препарата в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации.

Профилактика сердечно-сосудистых событий

Роксера Плюс назначается для снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе в качестве заместительной терапии взрослым пациентам, состояние которых адекватно контролируется принимаемыми по отдельности компонентами препарата в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом и во время лечения пациент должен придерживаться соответствующей гиполипидемической диеты.

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка Роксера Плюс в день, принимаемая в любое время суток независимо от приема пищи.

Перед началом приема препарата Роксера Плюс пациенты должны получать стабильные дозы монокомпонентов, принимаемых одновременно. Режим дозирования препарата должен основываться на дозах отдельных компонентов на момент переключения на фиксированную комбинацию.

Роксера Плюс не подходит для начальной терапии. Начало лечения или корректировку дозы при необходимости следует проводить только с монокомпонентами, и после установки соответствующих доз возможен переход на фиксированную комбинацию с соответствующей дозировкой.

Совместное применение с секвестрантами желчных кислот

Препарат Роксера Плюс должен приниматься как минимум за 2 часа до или не менее чем через 4 часа после приема секвестранта желчных кислот (см. раздел 4.5).

Определенные группы пациентовПожилые люди

У пациентов старше 70 лет рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг (см. раздел 4.4). Другие корректировки дозы по причине возраста не требуются.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с небольшим нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

У пациентов с умеренным нарушением почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин) рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг. Дозировка препарата 40 мг/10 мг противопоказана пациентам с умеренным нарушением функции почек. Применение препарата Роксера Плюс в любых дозах противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с небольшим нарушением функции печени (5—6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Роксера Плюс не рекомендуется у

97 16 - 2022

пациентов с умеренным (7—9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелым (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2.).

Препарат противопоказан пациентам с острыми заболеваниями печени (см. раздел 4.3).

Этническая принадлежность

У пациентов азиатского происхождения отмечали повышенное системное воздействие розувастатина (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2). У пациентов азиатского происхождения рекомендуемая начальная доза розувастатина составляет 5 мг. Препарат в дозировке 40 мг/10 мг для таких пациентов противопоказан.

Генетический полиморфизм

Известно, что некоторые типы генного полиморфизма повышают системное воздействие розувастатина (см. раздел 5.2). У пациентов с установленным наличием некоторых типов полиморфизма рекомендуется применение более низкой дозы препарата.

Применение у пациентов с факторами предрасположенности к миопатии

Рекомендуемая начальная доза розувастатина у пациентов с предрасполагающими факторами к развитию миопатии составляет 5 мг (см. раздел 4.4). Препарат в дозировке 40 мг/10 мг для таких пациентов противопоказан (см. раздел 4.3).

Совместное применение с другими препаратами

Розувастатин является субстратом различных белков-транспортёров (например, OATP1B1 и BCRP). При одновременном приеме розувастатина и некоторых лекарственных препаратов (например, циклоспорина и некоторых ингибиторов протеаз, в том числе комбинаций ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром; см. разделы 4.4 и 4.5), которые могут повышать концентрации розувастатина в плазме в результате взаимодействия с этими белками-транспортёрами, происходит повышение риска миопатии, в том числе рабдомиолиза. Следует рассмотреть возможность альтернативной терапии и, если требуется, временной отмены терапии розуваститом. Если невозможно избежать одновременного приема этих лекарственных средств и розувастатина, следует тщательно оценить пользу и риск такой комбинированной терапии, и коррекция дозы розувастатина должна быть принята во внимание (см. раздел 4.5).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Роксера Плюс у пациентов младше 18 лет еще не установлена. Роксера Плюс не рекомендована для использования у пациентов младше 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.3 Противопоказания

Препарат Роксера Плюс противопоказан пациентам:

- с гиперчувствительностью к активным веществам или вспомогательным веществам препарата, перечисленным в разделе 6.1;
- при заболеваниях печени в активной фазе, включая необъяснимое и стойкое увеличение уровня трансаминаз в сыворотке крови, а также увеличение уровня любой трансаминазы в сыворотке крови, значение которого более чем в 3 раза превышает верхний предел нормы (ВПН);
- с миопатией;
- с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- при сопутствующем применении с софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром (см. раздел 4.5);
- одновременно принимающим циклоспорин;

- при беременности и грудном вскармливании; препарат также противопоказан женщинам, способным к деторождению, которые не используют надлежащие методы контрацепции.

Препарат Роксера Плюс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг/10 мг противопоказан пациентам с предрасполагающими факторами развития миопатии/рабдомиолиза. Такие факторы включают:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышц в личном или семейном анамнезе;
- токсическое действие на мышцы в анамнезе при приеме другого ингибитора ГМГКоА или фибрата;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, при которых возможно повышение уровней розувастатина в плазме;
- пациенты азиатского происхождения;
- совместное применение с фибратами (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2)

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на почки

Протеинурия, выявленная с помощью тест-полоски и имеющая, главным образом, канальцевое происхождение, наблюдалась у пациентов, получавших лечение более высокими дозами розувастатина, в частности, 40 мг, при этом в большинстве случаев она носила временный или прерывистый характер. Было установлено, что протеинурия не является прогностическим фактором острого или прогрессирующего заболевания почек (см. раздел 4.8). Частота сообщений о серьезных нарушениях функции почек в пострегистрационном применении выше при приеме дозы розувастатина 40 мг. Во время планового наблюдения за пациентами, получавшими розувастатин в дозе 40 мг, следует рассмотреть возможность оценки функции почек.

Влияние на скелетную мускулатуру

Сообщалось о влиянии на скелетную мускулатуру (например, миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз) у пациентов, получавших лечение всеми дозами розувастатина, особенно при использовании доз > 20 мг.

В пострегистрационном периоде при применении эзетимиба отмечали случаи развития миопатии и рабдомиолиза. Большинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины совместно с эзетимибом. Однако очень редко сообщалось о рабдомиолизе при монотерапии эзетимибом и очень редко при добавлении эзетимиба к другим препаратам, которые, как известно, связаны с повышенным риском рабдомиолиза. Если миопатия подозревается на основании мышечных симптомов или подтверждается уровнем креатинфосфокиназы (КФК) > 10 -кратного ВГН, эзетимиб, прием любых статинов и любых других препаратов, которые пациент принимает одновременно, следует немедленно прекратить. Все пациенты, начинающие терапию препаратом Роксера Плюс, должны быть проинформированы о риске миопатии и должны незамедлительно сообщать о любой необъяснимой мышечной боли, болезненности или слабости (см. раздел 4.8).

В нескольких случаях сообщалось, что статины индуцируют вновь возникшую или усугубляют ранее существовавшую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). Роксера Плюс следует отменить в случае ухудшения симптомов. Сообщалось о рецидивах при (повторном) приеме того же или другого статина.

Измерение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после интенсивной физической нагрузки или при наличии альтернативной причины увеличения уровня креатинкиназы, поскольку это может исказить интерпретацию результатов. В случае если уровни креатинкиназы значительно увеличены в исходный момент времени (> 5 -кратного ВПН), в течение 5–7 дней следует провести подтверждающий анализ. Если результаты повторного анализа свидетельствуют о том, что исходный уровень креатинкиназы составляет > 5 -кратного ВПН, лечение начинать не следует.

Перед лечением розувастатином

Препарат Роксера Плюс, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует назначать с осторожностью пациентам, у которых имеются факторы, предрасполагающие к развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие наследственных мышечных нарушений в личном или семейном анамнезе;
- наличие в анамнезе мышечных токсических реакций, обусловленных применением другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к увеличению уровней препарата в плазме крови (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.2);
- сопутствующее применение фибратов.

Для таких пациентов следует провести оценку риска с учетом возможной пользы лечения; кроме того, рекомендуется осуществлять клинический мониторинг. В случае если уровни креатинкиназы значительно увеличены в исходный момент времени (> 5 -кратного ВПН), лечение начинать не следует.

Во время лечения

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать о необъяснимых мышечных болях, слабости или спазмах, особенно если данные явления имеют место на фоне плохого самочувствия или лихорадки. Следует выполнить измерение уровня креатинкиназы у таких пациентов. Терапию следует прекратить в том случае, если уровни креатинкиназы заметно увеличены (> 5 -кратного ВПН) или если мышечные симптомы являются тяжелыми и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни креатинкиназы составляют ≤ 5 -кратного ВПН). В случае если симптомы разрешаются, а уровень креатинкиназы возвращается к нормальному, следует рассмотреть вариант возобновления терапии препаратом Роксера Плюс или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы с использованием наименьшей дозы, осуществляя при этом тщательный мониторинг. Необходимость в проведении планового мониторинга уровней креатинкиназы у бессимптомных пациентов отсутствует.

Сообщалось об очень редких случаях развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения статинами, включая розувастатин. Для клинической картины ИОНМ характерны слабость проксимальных мышц и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на отмену лечения статинами.

В клинических исследованиях с участием небольшого количества пациентов, которые получали розувастатин и сопутствующую терапию, не были получены какие-либо доказательства увеличения частоты возникновения явлений со стороны скелетной мускулатуры. Тем не менее, наблюдалось увеличение частоты развития миозита и миопатии у пациентов, которые получали другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы одновременно с производными фибровой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии в случае

его применения одновременно с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, комбинированное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Следует провести тщательную оценку пользы дальнейшей корректировки уровня липидов посредством комбинированного применения Роксера Плюс и фибратов с учетом потенциальных рисков применения подобных комбинаций. Доза розувастатина 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибрата (см. разделы 4.5 и 4.8).

Препарат Роксера Плюс не следует назначать пациентам с острым и серьезным нарушением, которое указывает на миопатию или предрасполагает к развитию почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения; неконтролируемые припадки).

Фузидовая кислота

Препарат Роксера Плюс не должен применяться совместно с системными формами фузидовой кислоты или в течение 7 дней после прекращения приема фузидовой кислоты. В случае пациентов, для которых применение системной фузидовой кислоты считается принципиально необходимым, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (включая несколько фатальных случаев) у пациентов, получающих фузидовую кислоту и статины в комбинации (см. раздел 4.5). Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае развития у них любых симптомов, которые характеризуются мышечной слабостью, болями или болезненной чувствительностью.

Терапия статинами может быть возобновлена спустя семь дней после введения последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, решение о совместном применении препарата Роксера Плюс и фузидовой кислоты следует принимать исключительно в индивидуальном порядке под тщательным медицинским наблюдением.

Влияние на печень

Как и другие препараты, содержащие ингибиторы HMG-CoA редуктазы, Роксера Плюс следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют чрезмерное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется определять функцию печени до начала лечения и через 3 месяца после начала терапии розувастатином. Роксера Плюс следует отменить или снизить его дозу, если уровень трансаминаз сыворотки будет в 3 раза выше верхней границы нормы. Отмечается более высокая частота серьезных явлений со стороны печени (преимущественно повышения трансаминаз) при пострегистрационном применении при приеме дозы розувастатина равной 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, до начала терапии препаратом Роксера Плюс необходимо лечение исходного заболевания.

В контролируемых исследованиях взаимодействия, у пациентов, получавших эзетимиб и статин, отмечали последовательное повышение трансаминаз (> 3 верхних границ нормы [ВГН]). В начале терапии препаратом Роксера Плюс следует провести анализ функции печени (см. раздел 4.8).

Рассовая принадлежность пациентов

Исследования фармакокинетики розувастатина показали повышенную экспозицию у пациентов азиатского происхождения по сравнению с европейцами (см. разделы 4.2 и 5.2).

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у субъектов, получающих розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы в комбинации с

ритонавиром. Следует принимать во внимание пользу липидоснижающей терапии розувастатином у пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, и риск увеличения концентраций розувастатина в плазме крови в момент начала терапии розувастатином и при повышении его дозы у пациентов, получающих лечение ингибиторами протеазы. Сопутствующее применение ингибиторов протеазы не рекомендуется, только если не проведена корректировка дозы розувастатина (см. разделы 4.2 и 4.5).

Интерстициальное заболевание легких

В исключительных случаях при приеме некоторых статинов, особенно при длительной терапии, сообщалось о развитии интерстициального заболевания легких (см. раздел 4.8). К симптомам такого заболевания относятся диспноэ, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (устоимчивость, потеря веса и лихорадка). Если есть подозрение, что у пациента развивается интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые данные позволяют предполагать, что препараты класса статинов повышают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов, с высоким риском развития сахарного диабета (СД), могут приводить к гипергликемии, уровень которой соответствует формальному определению сахарного диабета. Этот риск, однако, перекрывается снижением сосудистого риска при применении статинов, и потому он не должен являться причиной для прекращения терапии статинами. У пациентов группы риска (уровень глюкозы натощак равен 5,6 - 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышение триглицеридов, артериальная гипертензия) следует проводить клинический и биохимический мониторинг в соответствии с национальными руководствами.

В исследовании JUPITER общая частота развития сахарного диабета была равной 2,8 % в группе розувастатина и 2,3 % - в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак, равным 5,6 - 6,9 ммоль/л.

Фибраты

Безопасность и эффективность совместного приема эзетимиба и фибратов не установлены.

Если у пациента, принимающего препарат Роксера Плюс и фенофибрат, есть подозрение на развитие холестаза, необходимо провести обследование желчного пузыря и прекратить данную терапию (см. разделы 4.5 и 4.8).

Антикоагулянты

Если препарат Роксера Плюс добавляют к терапии варфарином, другим кумариновым антикоагулянтом или флуиндионом, необходим соответствующий мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5).

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении розувастатина сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и реакцию на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могли быть опасными для жизни или фатальными. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, указывающих на данную реакцию, прием препарата Роксера Плюс следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение.

Если при приеме Роксера Плюс у пациента развились тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром, нельзя больше когда-либо возобновлять прием препарата.

Вспомогательные вещества

Препарат Роксера Плюс содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, полной лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать данный препарат.

Препарат Роксера Плюс содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение противопоказано

Циклоспорин: Препарат Роксера Плюс противопоказан пациентам, получающим сопутствующее лечение циклоспорином (см. раздел 4.3). Во время сопутствующей терапии розувастатином и циклоспорином значения AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше значений, наблюдавшихся у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Одновременное введение не оказало влияния на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

В исследовании, проводившемся у восьми пациентов, перенесших трансплантацию почки, с клиренсом креатинина > 50 мл/мин при приеме постоянной дозы циклоспорина, однократный прием 10 мг эзетимиба приводил к повышению среднего значения AUC эзетимиба в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с AUC в здоровой популяции из другого исследования (контроль), получавшей только эзетимиб ($n = 17$). В другом исследовании, в котором пациент после трансплантации почки с тяжелой почечной недостаточностью получал циклоспорин и много других лекарственных препаратов, отмечали повышение общей экспозиции эзетимиба в 12 раз по сравнению с контрольными участниками, принимавшими только эзетимиб. В двухэтапном перекрестном исследовании, проводившемся у двенадцати здоровых добровольцев, ежедневный прием 20 мг эзетимиба в течение 8 дней + однократный прием 100 мг циклоспорина в день 7 приводил к повышению AUC циклоспорина, в среднем, на 15 % (диапазон значений: от снижения на 10% до повышения на 51%) по сравнению с однократным приемом только 100 мг циклоспорина. Контролируемых исследований влияния совместного приема эзетимиба и циклоспорина на воздействие последнего у пациентов после трансплантации почки не проводили.

Совместное применение не рекомендовано

Ингибиторы протеазы: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, сопутствующее применение ингибитора протеазы может привести к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании совместное введение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, включающего два ингибитора протеазы (атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг), здоровым добровольцам ассоциировалось с приблизительно трехкратным и семикратным увеличением показателей AUC и C_{max} розувастатина в равновесном состоянии соответственно. Вариант совместного применения розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы может быть рассмотрен после тщательной оценки возможности корректировки дозы розувастатина с учетом ожидаемого увеличения экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Ингибиторы транспортного белка: розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Применение розувастатина одновременно с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами данных транспортных белков, может привести к увеличению концентраций розувастатина в плазме крови, а также повысить риск развития миопатии (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Фибраты: совместное применение розувастатина и гемфиброзила привело к 2-кратному увеличению показателей C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел 4.4).

Принимая во внимание данные отдельных исследований взаимодействия, какое-либо взаимодействие с фенофибратом, значимое с фармакокинетической точки зрения, не ожидается, однако может иметь место взаимодействие фармакодинамического характера. Гемфиброзил, фенофибрат и другие фибраты увеличивают риск развития миопатии при введении одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, по причине того, что они способны провоцировать развитие миопатии в случае их применения в виде монотерапии. Дозировка препарата 40 мг/10 мг противопоказана при сопутствующем применении фибрата (см. раздел 4.3 и 4.4). Данные пациенты также должны начинать лечение с дозы 5 мг.

У пациентов, получающих фенофибрат и эзетимиб, врачи должны знать о возможном риске холелитиаза и заболеваний желчного пузыря (см. разделы 4.4 и 4.8).

При подозрении на холелитиаз у пациента, получающего эзетимиб и фенофибрат, показано обследование желчного пузыря и прекращение терапии (см. раздел 4.8).

Одновременное применение фенофибрата или гемфиброзила незначительно увеличивало общую концентрацию эзетимиба (примерно в 1,5 и 1,7 раза соответственно). Совместное применение эзетимиба с другими фибратами не изучалось.

Фибраты могут повышать выведение холестерина с желчью, что приводит к холелитиазу. В исследованиях на животных эзетимиб иногда повышал уровень холестерина в желчи желчного пузыря, но не у всех видов (см. раздел 5.3). Не исключен литогенный риск, связанный с терапевтическим применением эзетимиба.

Фузидовая кислота: исследования взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводились. Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае применения системной фузидовой кислоты одновременно со статинами. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический либо сочетание двух) по-прежнему неизвестен. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (включая несколько случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих данную комбинацию.

В случае если необходимо лечение системной фузидовой кислотой, терапию розувастатином следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой. Также см. раздел 4.4.

Другие взаимодействия

Антациды: одновременное применение розувастатина и антацидной суспензии, содержащей алюминия гидроксид и магнезия гидроксид, привело к снижению концентрации розувастатина в плазме крови приблизительно на 50%. Данный эффект был нивелирован при введении антацида спустя 2 часа после введения розувастатина. Клиническая значимость данного вида взаимодействия не изучалась.

Одновременный прием антацида снижал скорость всасывания эзетимиба, но не влиял на биодоступность эзетимиба. Это снижение скорости абсорбции не считается клинически значимым.

Антикоагулянты: одновременное применение эзетимиба (10 мг один раз в день) не оказало значительного влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием двенадцати здоровых взрослых мужчин. Тем не менее, были сообщения в пострегистрационном периоде об увеличении международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, которым добавляли эзетимиб к варфарину или флуиндиону. Если эзетимиб добавляется к варфарину, другому антикоагулянту кумарина или флуиндиону, необходимо соответствующим образом контролировать МНО (см. раздел 4.4).

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или повышение дозы розувастатина у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема розувастатина

или его снижение может привести к снижению МНО. В таких ситуациях желателен соответствующий мониторинг МНО.

Эритромицин: совместное применение розувастатина и эритромицина привело к снижению AUC розувастатина на 20% и к снижению C_{max} розувастатина на 30%. Данное взаимодействие может быть обусловлено усилением перистальтики кишечника, которое вызвано введением эритромицина.

Ферменты семейства цитохрома P450: результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов семейства цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для данных изоферментов. Таким образом, лекарственное взаимодействие, вызванное метаболизмом, опосредованным цитохромом P450, не ожидается. Какое-либо клинически значимое взаимодействие между розувастатином и флуконазолом (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не наблюдалось.

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует ферменты цитохрома P450, метаболизирующие лекарственные средства. Не отмечали клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эзетимибом и лекарственными средствами, метаболизируемыми цитохромами P450: 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазой.

Холестирамин: одновременное применение холестирамина уменьшало среднюю площадь под фармакокинетической кривой (AUC) суммы эзетимиба и его глюкуронида приблизительно на 55%. Это взаимодействие может препятствовать последовательному снижению холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при добавлении эзетимиба к терапии холестирамином (см. раздел 4.2).

Дигоксин: согласно данным отдельных исследований взаимодействия, какое-либо клинически значимое взаимодействие с дигоксином не ожидается.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ЗГТ): совместное применение розувастатина и перорального контрацептива привело к увеличению показателя AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Подобное увеличение уровней в плазме следует учитывать при подборе дозы перорального контрацептива. Отсутствуют какие-либо фармакокинетические данные в отношении субъектов, одновременно получающих розувастатин и ЗГТ, в связи с чем аналогичный эффект не может быть исключен. Тем не менее, данная комбинация широко использовалась у женщин в рамках клинических исследований и характеризовалась хорошей переносимостью.

Взаимодействие, при котором требуется корректировка дозы розувастатина (см. также Таблицу 1): В случаях, когда необходимо введение розувастатина одновременно с другими лекарственными средствами, которые обуславливают увеличение экспозиции розувастатина, следует скорректировать дозу розувастатина. Лечение начинают с дозы 5 мг розувастатина один раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции (AUC) приблизительно в 2 раза или больше. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемый уровень экспозиции розувастатина не превысил уровень экспозиции, который наблюдается при применении суточной дозы 40 мг розувастатина, вводимого без взаимодействующих лекарственных средств: например, доза 20 мг розувастатина совместно с гемфиброзилом (1,9-кратное увеличение) и доза 10 мг розувастатина совместно с комбинацией атазанавир/ритонавир (3,1-кратное увеличение).

Тикагрелор: Тикагрелор может влиять на почечную экскрецию розувастатина, увеличивая риск накопления розувастатина. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу.

Если наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, начальную дозу снижать не нужно, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг.

Таблица 1. Влияние совместно назначаемых лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины) согласно опубликованным результатам клинических исследований

<i>2-кратное или более чем 2-кратное увеличение AUC розувастатина</i>		
Схема дозирования взаимодействующего препарата	Схема дозирования розувастатина	Изменение значения AUC* розувастатина
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) один раз в сутки в течение 15 дней	10 мг, разовая доза	7,4-кратное ↑
Циклоспорин от 75 мг BID до 200 мг BID, 6 месяцев	10 мг OD, 10 дней	7,1-кратное ↑
Даролутамид 600 мг BID, 5 дней	5 мг, разовая доза	5,2 -кратное ↑
Регорафениб 160 мг, OD, 14 дней	5 мг, разовая доза	3,8 -кратное ↑
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг OD, 8 дней	10 мг, разовая доза	3,1-кратное ↑
Роксадустат 200 мг QOD	10 мг, разовая доза	2,9-кратное ↑
Велпатасвир 100 мг OD	10 мг, разовая доза	2,7-кратное ↑
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/Ритонавир 100 мг OD/дазабувир 400 мг BID, 14 дней	5 мг, разовая доза	2,6 -кратное ↑
Терифлуномид	Неприменимо	2,5-кратное ↑
Гразопревир 200 мг/эльбасвир 50 мг OD, 11 дней	10 мг, разовая доза	2,3-кратное ↑
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг OD, 7 дней	5 мг OD, 7 дней	2,2-кратное ↑
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг BID, 17 дней	20 мг OD, 7 дней	2,1-кратное ↑
Капматиниб 400 мг BID	10 мг, разовая доза	2,1-кратное ↑
Клопидогрел 300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг спустя 24 ч	20 мг, разовая доза	2-кратное ↑
Тафамидис 61 мг BID в 1-й и 2-й дни, затем OD в 3-й и 9-й дни	10 мг, разовая доза	2,0-кратное ↑
Фостаматиниб 100 мг два раза в день	20 мг, разовая доза	2,0-кратное ↑
Фебуксостат 120 мг OD	10 мг, разовая доза	1,9-кратное ↑
<i>Менее чем 2-кратное увеличение AUC розувастатина</i>		
Гемфиброзил 600 мг BID, 7 дней	80 мг, разовая доза	1,9-кратное ↑
Элтромбопаг 75 мг OD, 5 дней	10 мг, разовая доза	1,6-кратное ↑
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг BID, 7 дней	10 мг OD, 7 дней	1,5-кратное ↑
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг BID, 11 дней	10 мг, разовая доза	1,4-кратное ↑
Дронедарон 400 мг BID	Не применимо	1,4-кратное ↑

Итраконазол 200 мг OD, 5 дней	10 мг, разовая доза	1,4-кратное ↑**
Эзетимиб 10 мг OD, 14 дней	10 мг OD, 14 дней	1,2-кратное ↑**
<i>Снижение AUC розувастатина</i>		
Эритромицин 500 мг QID, 7 дней	80 мг, разовая доза	20% ↓
Байкалин 50 мг TID, 14 дней	20 мг, разовая доза	47% ↓

*Данные, указанные в виде ×-кратного изменения, отражают простое соотношение между совместным применением препаратов и монотерапией розувастатином. Данные, указанные в виде процентного (%) изменения, отражают процентную разницу по сравнению с монотерапией розувастатином.

Увеличение обозначается как "↑", отсутствие изменения обозначается как "↔", снижение обозначается как "↓".

**Было проведено несколько исследований взаимодействия с использованием различных доз розувастатина; в таблице указан наиболее значимый показатель.

OD = один раз в сутки; BID = два раза в сутки; TID = три раза в сутки; QID = четыре раза в сутки

Следующие лекарственные препараты/комбинации не оказали клинически значимого влияния на AUC розувастатина при одновременном применении: Алеглитазар 0,3 мг при приеме 7 дней; Фенофибрат 67 мг 7 дней 3 раза в сутки; Флуконазол 200 мг, прием внутрь 11 дней; Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 8 дней BID; Кетоконазол 200 мг 7 дней два раза в день; Рифампицин 450 мг, прием внутрь 7 дней; Силимарин 140 мг 5 дней 3 раза в сутки.

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых. Степень взаимодействия в педиатрической популяции не известна.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Препарат Роксера Плюс противопоказан при беременности и грудном вскармливании (см. раздел 4.3)

Беременность

Женщины, способные к деторождению, должны использовать надлежащие методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск, связанный с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, является более значительным, чем польза подобного лечения во время беременности. В исследованиях на животных был получен ограниченный объем данных, свидетельствующих о репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В случае, если во время применения данного препарата пациентка забеременела, лечение следует немедленно прекратить.

Нет клинических данных о применении эзетимиба во время беременности. Исследования на животных монотерапии эзетимибом не показали никаких доказательств прямого или косвенного вредного воздействия на беременность, эмбриональное развитие, роды или постнатальное развитие (см. Раздел 5.3).

Грудное вскармливание

Препарат Роксера Плюс противопоказан в период лактации. Ограниченные данные из опубликованных отчетов указывают на то, что розувастатин присутствует в молоке человека. Розувастатин выделяется с грудным молоком у крыс. Вследствие механизма действия розувастатина существует потенциальный риск побочных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Фертильность

Отсутствуют данные клинических исследований о влиянии эзетимиба на репродуктивную функцию у человека. Эзетимиб не влияет на репродуктивную функцию у самцов и самок крыс, розувастатин в высоких дозах показал тестикулярную токсичность у обезьян и собак (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния розувастатина на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами не проводились. Тем не менее при вождении транспортных средств или управлении механизмами следует учитывать, что во время лечения может возникать головокружение.

4.8 Нежелательные реакции

Очень частые ($\geq 1/10$);
 частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
 нечастые ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$);
 редкие ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);
 очень редкие ($< 1/10\,000$);
 частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

а. Общий профиль безопасности

Нежелательные реакции, отмечаемые при приеме розувастатина, обычно являются преходящими и легкой степени тяжести. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены розувастатина из-за нежелательных реакций составила менее 4 %.

Профиль нежелательных реакций розувастатина базируется на данных клинических исследований и широком пострегистрационном опыте применения. Нежелательные реакции на эзетимиб наблюдались у пациентов, получавших эзетимиб ($N = 2396$) чаще, чем в группе плацебо ($N = 1159$), или у пациентов, получавших эзетимиб одновременно со статином ($N = 11308$), и чаще, чем при монотерапии статинами ($N = 9361$). Нежелательные реакции на эзетимиб в пострегистрационном периоде были получены из отчетов, в которых эзетимиб принимался отдельно или совместно со статинами.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Таблица 2. Нежелательные реакции, основанные на данных клинических исследований и полученные в пострегистрационном периоде:

Классификация MedDRA по системам организма	Нежелательные явления	Частота	
		Эзетимиб	Розувастатин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек	-	Редко

	Реакции повышенной чувствительности, включая сыпь, крапивницу и анафилактические реакции	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет ¹	-	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита	Нечасто	-
Нарушения со стороны психики	Депрессия	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто	Часто
	Головокружение	Частота неизвестна	Часто
	Полинейропатия	-	Очень редко
	Потеря памяти	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	-	Частота неизвестна
	Нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары)	-	Частота неизвестна
	Парестезия	Нечасто	-
	Миастения гравис	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Глазная миастения	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Приливы, гипертензия	Нечасто	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	Частота неизвестна
	Одышка	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Редко	-
	Звон в ушах	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор	Частота неизвестна	Часто
	Тошнота	Нечасто	Часто
	Боль в животе	Часто	Часто
	Панкреатит	Частота неизвестна	Редко
	Диарея	Часто	Частота неизвестна
	Сухость во рту	Нечасто	-
	Гастрит	Нечасто	-
	Метеоризм	Часто	-
	Диспепсия, гастроэзофагиальный рефлюкс	Нечасто	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение печеночных трансаминаз	-	Редко
	Желтуха	-	Очень редко
	Гепатит	Частота неизвестна	Очень редко
	Холестаз	Частота неизвестна	-

	Холецистит	Частота неизвестна	-
Реакции со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Нечасто	Нечасто
	Сыпь	Нечасто	Нечасто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Частота неизвестна
	Мультиформная эритема	Частота неизвестна	-
	Реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия	Часто	Часто
	Миопатия (включая миозит)	Частота неизвестна	Редко
	Рабдомиолиз	Частота неизвестна	Редко
	Атралгия	Нечасто	Очень редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	Частота неизвестна
	Нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывом	-	Частота неизвестна
	Боль в спине	Нечасто	-
	Мышечная слабость	Нечасто	-
	Боль в конечностях	Нечасто	-
	Мышечные спазмы, боль в шее	Нечасто	-
	Волчаночный синдром	-	Редко
	Разрыв мышцы	-	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Гематурия	-	Очень редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Гинекомастия	-	Очень редко
Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата	Астения	Нечасто	Часто
	Отек	-	Частота неизвестна
	Периферический отек	Нечасто	-
	Усталость	Часто	-
	Боль в груди, боль	Нечасто	-
Результаты	Повышение АЛТ и/или АСТ	Часто	-

лабораторных и инструментальных исследований	Повышение КФК в крови, гаммаглутамилтрансферазы, аномальные результаты функциональных тестов печени	-	-
--	---	---	---

¹ Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития нежелательных лекарственных реакций, как правило, является дозозависимой.

Описание выборочных нежелательных реакций

Влияние на почки: Протеинурия, выявленная с помощью тест-полоски и имеющая, главным образом, канальцевое происхождение, наблюдалась у пациентов, получавших лечение розувастатином. Изменение содержания белка в моче от отсутствия или наличия следов до значения ++ и выше наблюдалось у $<1\%$ пациентов в определенный момент лечения с помощью дозы 10 мг и 20 мг, а также приблизительно у 3% пациентов, получавших лечение с помощью дозы 40 мг. Незначительное увеличение частоты случаев изменения данного показателя от отсутствия или наличия следов до значения + наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев степень выраженности протеинурии снижается либо протеинурия исчезает спонтанно при продолжении терапии. На основании анализа данных из клинических исследований и данных пострегистрационного применения, имеющихся к настоящему времени, не выявлена какая-либо причинно-следственная связь между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия наблюдалась у пациентов, получавших лечение розувастатином; данные клинических исследований свидетельствуют о том, что частота ее развития является низкой.

Влияние на скелетную мускулатуру: Сообщалось о развитии воздействия на скелетную мускулатуру (например, в виде таких явлений, как миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях, рабдомиолиз) с или без острой почечной недостаточности у пациентов, получавших лечение всеми дозами розувастатина, особенно при использовании доз >20 мг.

Дозозависимое увеличение уровней креатинкиназы (КК) наблюдалось у пациентов, получавших лечение розувастатином; большинство случаев имело легкую степень выраженности, а также носило бессимптомный и временный характер. В случае если уровни креатинкиназы являются повышенными (> 5 -кратного ВПН), лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).

Влияние на печень: Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, дозозависимое увеличение уровня трансаминаз наблюдалось у небольшого количества пациентов, получавших лечение розувастатином; большинство случаев имело легкую степень выраженности, а также носило бессимптомный и временный характер.

Сообщалось о случаях развития нижеуказанных нежелательных явлений при применении некоторых статинов:

- Нарушение половой функции.
- Единичные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4)

Частота предоставления сообщений о рабдомиолизе, серьезных явлениях со стороны почек и серьезных явлениях со стороны печени (главным образом, повышенный уровень печеночных трансаминаз) является более высокой в случае приема дозы 40 мг.

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях монотерапии частота клинически значимого повышения трансаминаз сыворотки (АЛТ и/или АСТ > 3 ВГН) была сходной в группах эзетимиба (0,5 %) и плацебо (0,3 %). В исследованиях комбинации препаратов частота повышения составила 1,3 % у пациентов, принимавших эзетимиб + статин, и 0,4 % у пациентов, принимавших только статин. Эти эпизоды повышения обычно были бессимптомными, не были ассоциированы с холестазом, и значения трансаминаз возвращались к исходному уровню после прекращения лечения или на фоне продолжающегося лечения (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях с эзетимибом повышение КФК > 10 ВГН отмечалось у 4 из 1674 (0,2 %) пациентов, принимавших только эзетимиб, у 1 из 786 (0,1 %) пациентов, принимавших плацебо, у 1 из 917 пациентов (0,1 %), принимавших эзетимиб + статин, и у 4 из 929 пациентов (0,4 %), принимавших только статин. По сравнению с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапия статином) прием эзетимиба не был ассоциирован с повышением частоты миопатии или рабдомиолиза (см. раздел 4.4).

Педиатрическая популяция

В рамках 52-недельного клинического исследования увеличение уровня креатинкиназы до > 10-кратного ВГН и мышечные симптомы после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще у детей и подростков, нежели у взрослых (см. раздел 4.4). В остальном профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был аналогичен профилю безопасности у взрослых.

В исследовании с участием детей в возрасте 6-10 лет с наследственной гетерозиготной или ненаследственной гиперхолестеринемией (n=248) наблюдалось повышение АСТ и/или АЛТ (> 3-х ВГН) у 1,1 % пациентов (1 пациент), получавших эзетимиб и у 0 % в группе плацебо. Повышения КФК ($\geq$ 10-кратного ВГН) не наблюдалось. Случаи миопатии не были зарегистрированы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

В случае передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

Розувастатин

Следует мониторировать функцию печени и уровень КФК. Польза гемодиализа маловероятна.

Эзетимиб

В клинических исследованиях прием эзетимиба в дозе 50 мг/сут 15 здоровыми участниками в течение до 14 дней или в дозе 40 мг/сут 18 пациентами с первичной гиперхолестеринемией в течение до 56 дней обычно переносился хорошо. У животных не отмечали токсичности после однократного приема внутрь эзетимиба (5000 мг/кг у крыс и мышей и 3000 мг/кг у собак).

Сообщалось о нескольких случаях передозировки эзетимиба: они обычно не были ассоциированы с развитием нежелательных реакций. Сообщенные нежелательные реакции не были серьезными.



5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические препараты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с другими гиполипидемическими средствами.

Код АТХ: C10BA06.

Розувастатин

Механизм действия

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, скорость-лимитирующего фермента, который преобразует 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалонат, предкурсор холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, являющаяся органом-мишенью для снижения уровня холестерина.

Розувастатин повышает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клетки, усиливая поглощение и катаболизм ЛПНП, и подавляет печеночный синтез ЛПОНП, тем самым снижая общее число частиц ЛПОНП и ЛПВП.

Фармакодинамическое действие

Розувастатин снижает повышенный ЛПВП-холестерин, общий холестерин и триглицериды и повышает ЛПВП-холестерин. Он также снижает уровень аполипопротеина В (АпоВ), холестерина не-ЛПВП (ХС не-ЛПВП), холестерина ЛПОНП (ХС ЛПОНП), триглицеридов ЛПОНП (ТГ ЛПОНП) и увеличивает уровень аполипопротеина А1 (АпоА-I) (см. Таблицу 3). Кроме того, розувастатин снижает соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, общий ХС/ХС ЛПВП и ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, а также АпоВ/АпоА-I.

Таблица 3: Зависимость «доза-эффект» у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa и IIb) (скорректированное среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	N	ХС ЛПНП	Общий ХС	ХС ЛПВП	ТГ	ХС не-ЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение одной недели после начала лечения, при этом 90% максимальной величины отклика наблюдается через 2 недели. Как правило, максимальный эффект достигается спустя 4 недели и в дальнейшем поддерживается.

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин эффективен у взрослых субъектов с гиперхолестеринемией, в сопровождении гипертриглицеридемии или без таковой, независимо от расы, пола или возраста, а также в особых группах пациентов (например, страдающих сахарным диабетом) или у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Согласно объединенным данным из исследований фазы III, розувастатин продемонстрировал эффективность при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (среднее исходное значение ХС ЛПНП составляло приблизительно 4,8 ммоль/л) вплоть до достижения общепризнанных целевых уровней, рекомендованных Европейским обществом по изучению атеросклероза (EAS; 1998); приблизительно 80 % пациентов, получавших

лечение с помощью дозы 10 мг, достигли целевых значений EAS, установленных в отношении уровня ХС ЛПНП (< 3 ммоль/л).

В рамках крупного исследования 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе от 20 мг до 80 мг по схеме принудительного подбора дозы. В случае всех доз было продемонстрировано благоприятное влияние на липидные параметры и на целевые показатели, предусмотренные стратегией «treatment to target» (корректировка лечения по мере необходимости для достижения поставленной терапевтической цели). После увеличения суточной дозы до 40 мг (12 недель лечения) уровень ХС ЛПНП снизился на 53%. 33% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛПНП, рекомендованного EAS (< 3 ммоль/л).

В открытом исследовании с принудительным подбором дозы проводилась оценка отклика 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией на терапию розувастатином в дозе 20-40 мг. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП в пределах общей популяции пациентов составило 22%.

Эзетимиб

Механизм действия

Эзетимиб это представитель нового класса гиполипидемических соединений, избирательно подавляющий всасывание холестерина и родственных ему растительных стеролов в кишечнике. Эзетимиб активен при приеме внутрь, и его механизм действия отличается от такового у других классов соединений, снижающих уровни холестерина (например, статины, секвестранты желчных кислот [смолы], производные фиброевой кислоты и растительные станола). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортер стеролов, белок, сходный с белком Наймана-Пика типа C 1 (NPC1L1 Niemann-Pick C1-Like 1), ответственный за захват холестерина и фитостеролов в кишечнике.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке эпителия тонкой кишки и подавляет там всасывание холестерина, что снижает поступление холестерина из кишечника в печень. В то же время статины уменьшают синтез холестерина в печени: в совокупности эти разные механизмы действия дополняют друг друга в снижении уровней холестерина. В 2-х недельном клиническом исследовании, проводившемся у 18 пациентов с гиперхолестеринемией, эзетимиб уменьшал всасывание холестерина в кишечнике на 54 % по сравнению с плацебо.

Фармакодинамическое действие

Был проведен ряд доклинических исследований по определению избирательности действия эзетимиба на подавление всасывания холестерина. Эзетимиб подавлял всасывание $[^{14}\text{C}]$ -холестерина и не оказывал влияния на всасывание триглицеридов, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола и жирорастворимых витаминов А и D.

Эпидемиологические исследования позволили установить, что сердечно-сосудистые заболеваемость и смертность прямо коррелируют с уровнями общего холестерина и ЛПНП и обратно коррелируют с уровнем ЛПВП.

Прием эзетимиба со статином эффективно снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и ОКС.

Клиническая эффективность и безопасность

В контролируемых клинических исследованиях эзетимиб в виде монотерапии или при совместном применении со статинами значительно снижал уровень общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеин В (Апо В) и триглицериды (ТГ) и повышал уровень ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией.

Первичная гиперхолестеринемия

В двойном слепом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании 769 пациентов с гиперхолестеринемией, которые уже получали монотерапию статинами, но не достигли целевого уровня ЛПНП (от 2,6 до 4,1 ммоль/л [от 100 до 160 мг/дл], в зависимости от исходных характеристик) были рандомизированы для получения либо эзетимиба 10 мг, либо плацебо в дополнение к продолжающейся терапии статинами.

Среди пациентов, получавших статины, не достигших целевого уровня ЛПНП от исходного уровня (~ 82%), значительно больше пациентов, дополнительно принимавших эзетимиб, достигли целевого значения ЛПНП в конечной точке исследования по сравнению с пациентами, дополнительно принимавшими плацебо, 72% и 19% соответственно. Соответствующее снижение уровня ЛПНП значительно различается (25% и 4% для эзетимиба и плацебо, соответственно). Кроме того, эзетимиб, добавленный к продолжающейся терапии статинами, значительно снизил общий холестерин, Апо В, ТГ и повысил уровень ЛПВП по сравнению с плацебо. Эзетимиб или плацебо, добавленные к терапии статинами, снижали средний уровень С-реактивного белка на 10% или 0% от исходного уровня соответственно.

В двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 12-недельных исследованиях с участием 1719 пациентов с первичной гиперхолестеринемией эзетимиб в дозе 10 мг значительно снизил общий холестерин (13%), ЛПНП (19%), Апо В (14%), а также ТГ (8%) и повысил уровень ЛПВП (3%) по сравнению с плацебо. Кроме того, эзетимиб не влиял на плазменные концентрации жирорастворимых витаминов А, D и E, не влиял на протромбиновое время и, как и другие гиполипидемические агенты, не влиял на выработку стероидных гормонов коры надпочечников.

Розувастатин/эзетимиб

Клиническая эффективность и безопасность

В 6-недельном рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании в параллельных группах оценивали безопасность и эффективность эзетимиба (10 мг), добавленного к терапии постоянной дозой розувастатина, в сравнении с повышением дозы розувастатина (с 10 мг до 20 мг или с 5 мг до 10 мг) (n = 440). Объединенные данные показывают, что добавление эзетимиба к терапии 5 мг или 10 мг розувастатина снижало уровень холестерина ЛПНП на 21 %. В противоположность этому, повышение дозы розувастатина с 10 мг до 20 мг приводило к снижению холестерина ЛПНП на 5,7 % (различие между группами равно 15,2 %, p < 0,001). При индивидуальном анализе было показано, что эзетимиб + розувастатин 5 мг более значительно снижали уровень холестерина ЛПНП по сравнению с приемом 10 мг розувастатина (различие на 12,3 %, p < 0,001), а эзетимиб + розувастатин 10 мг более значительно снижали уровень холестерина ЛПНП по сравнению с приемом 20 мг розувастатина (различие на 17,5 %, p < 0,001).

Было проведено 6-недельное рандомизированное исследование для изучения эффективности и безопасности монотерапии розувастатином 40 мг или в комбинации с эзетимибом 10 мг у пациентов с высоким риском ишемической болезни сердца (n = 469). Значительно больше пациентов, получавших розувастатин/эзетимиб, чем в группе только розувастатина, достигли целевого уровня ЛПНП АТФ III (<100 мг/дл, 94,0% против 79,1%, p < 0,001) и необязательного целевого уровня холестерина ЛПНП (<70 мг/дл) для пациентов с очень высоким риском (79,6% против 35,0%, p < 0,001). Комбинация розувастатин/эзетимиб значительно снижала уровень ЛПНП, чем розувастатин (-69,8% против -57,1%, p < 0,001). Другие компоненты липид/липопротеинового профиля также были значительно (p < 0,001) улучшены при применении розувастатина/эзетимиба.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило обязательство представить результаты исследования препарата Роксера Плюс для лечения гиперхолестеринемии во всех подгруппах пациентов детского возраста (информацию о применении препарата у детей см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Розувастатин

Абсорбция

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается спустя приблизительно 5 часов после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 20%.

Распределение

Розувастатин в значительной степени захватывается печенью, которая является основным участком синтеза холестерина и клиренса ХС ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет приблизительно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связано с белками плазмы, главным образом с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (приблизительно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют о том, что розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 являлся основным задействованным изоферментом, при этом изоферменты 2C19, 3A4 и 2D6 были вовлечены в меньшей степени. Главными идентифицированными метаболитами являются N-десметил и лактон. Метаболит N-десметил приблизительно на 50% менее активен, чем розувастатин, в то время как лактоновая форма считается клинически неактивной. На долю розувастатина приходится более 90% активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы.

Выведение

Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (включает абсорбированное и неабсорбированное действующее вещество), а остальная часть выделяется с мочой. Приблизительно 5% дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 20 часов. Период полувыведения не увеличивается при использовании более высоких доз. Среднее геометрическое значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации составляет 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в захвате розувастатина печенью участвует мембранный транспортер OATP-C. Данный транспортный белок играет важную роль в выведении розувастатина печенью.

Линейность/нелинейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При применении препарата несколько раз в сутки какие-либо изменения фармакокинетических параметров не наблюдаются.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Не наблюдалось какое-либо клинически значимое влияние возраста и пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых субъектов. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была аналогична или ниже таковой у взрослых добровольцев (см. подзаголовок «Педиатрическая популяция» ниже).

Раса

Фармакокинетические исследования показали приблизительно 2-кратное увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ среди субъектов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с субъектами европеоидной расы; у индийцев наблюдается увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ приблизительно в 1,3 раза. На основании популяционного фармакокинетического анализа не были выявлены какие-либо клинически значимые различия в фармакокинетике между субъектами европеоидной расы и субъектами негроидной расы.

Нарушение функции почек

В исследовании, в котором принимали участие субъекты с нарушением функции почек различной степени, нарушение функции почек легкой или умеренной степени не оказало какого-либо влияния на концентрацию розувастатина или его метаболита N-десметила в плазме крови. У субъектов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови была в 3 раза выше, а метаболита N-десметила — в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрации розувастатина в плазме крови в равновесном состоянии у гемодиализных субъектов были приблизительно на 50% выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции печени

В исследовании, в котором принимали участие субъекты с нарушением функции печени различной степени, не было продемонстрировано какое-либо увеличение экспозиции розувастатина у субъектов с оценкой 7 или ниже по шкале Чайлда–Пью. Тем не менее, у двух субъектов с оценками 8 и 9 по шкале Чайлда–Пью наблюдалось увеличение системного воздействия не менее чем в 2 раза по сравнению с субъектами с более низкими оценками по шкале Чайлда–Пью. Отсутствует какой-либо опыт применения препарата у пациентов с оценкой более 9 по шкале Чайлда–Пью.

Генетические полиморфизмы

В фармакокинетике ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, участвуют белки-транспортёры OATP1B1 и BCRP. Для пациентов с генетическими полиморфизмами SLCO1B1 (OATP1B1) и (или) ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. Индивидуальные полиморфизмы SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA ассоциируются с более высокой экспозицией розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Данное специфическое генотипирование не является общепринятым в клинической практике, однако для пациентов, у которых заведомо имеются данные конкретные типы полиморфизмов, рекомендуется назначать более низкую суточную дозу розувастатина.

Педиатрическая популяция

Два фармакокинетических исследования розувастатина (в таблетках) у педиатрических пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 или от 6 до 17 лет (всего 214 пациентов) продемонстрировали, что экспозиция у педиатрических пациентов сопоставима или ниже, чем у взрослых пациентов. Воздействие розувастатина было предсказуемым в отношении дозы и времени в течение 2-летнего периода.

Эзетимиб

Абсорбция

После перорального приема эзетимиб быстро всасывается и в значительной степени конъюгируется с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиба глюкуронид). Средние максимальные концентрации в плазме ($C_{\max}$) достигаются в течение 1-2 часов для эзетимиб-глюкуронида и от 4 до 12 часов для эзетимиба. Абсолютную биодоступность эзетимиба невозможно определить, поскольку соединение практически нерастворимо в водных средах, подходящих для инъекций.

Сопутствующий прием пищи (с высоким содержанием жиров или обезжиренной пищей) не влиял на пероральную биодоступность эзетимиба при приеме в виде таблеток эзетимиба по 10

мг. Эзетимиб можно принимать с пищей или без нее.

Распределение

Связывание эзетимиба и его глюкуронида с белками плазмы человека составляет, соответственно, 99,7 % и 88 - 92 %.

Метаболизм

Метаболизм эзетимиба происходит преимущественно в тонкой кишке и в печени, посредством глюкуронирования (реакция фазы II) и последующего выведения с желчью. У всех исследованных видов отмечали минимально выраженный окислительный метаболизм эзетимиба (реакция фазы I). Эзетимиб и его глюкуронид являются основными производными лекарственного средства, выявляемыми в плазме. Они составляют, соответственно, 10-20 % и 80-90 % от общего содержания лекарственного средства в плазме. И эзетимиб, и его глюкуронид медленно выводятся из плазмы; имеются признаки существенной энтерогепатической циркуляции этих соединений. Время полувыведения эзетимиба и его глюкуронида составляет примерно 22 часа.

Выведение

После перорального приема ^{14}C -эзетимиба (20 мг) пациентами общее количество эзетимиба составляло приблизительно 93 % от общей радиоактивности в плазме. Приблизительно 78 % и 11% введенной радиоактивности было извлечено с фекалиями и мочой, соответственно, в течение 10-дневного периода сбора. Через 48 часов в плазме не было обнаруживаемых уровней радиоактивности.

Особые группы пациентов

Педиатрическая популяция

Фармакокинетика эзетимиба у детей ≥ 6 лет и взрослых одинакова. Фармакокинетические данные у детей младше 6 лет отсутствуют. Клинический опыт у педиатрических пациентов и пациентов подросткового возраста включает пациентов с HoFH, HeFH или ситостеролемией.

Пожилые люди

Концентрация общего эзетимиба в плазме примерно в 2 раза выше у пожилых людей (≥ 65 лет), чем у молодых (от 18 до 45 лет). Снижение уровня ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы между пожилыми и молодыми субъектами, получавшими эзетимиб. Таким образом, у пожилых людей нет необходимости в корректировке дозировки.

Нарушение функции печени

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг средняя AUC для общего эзетимиба увеличилась примерно в 1,7 раза у пациентов с легким нарушением функции печени (5 или 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми субъектами. В 14-дневном исследовании с применением нескольких доз (10 мг в день) у пациентов с умеренным нарушением функции почек (оценка по шкале Чайлд-Пью от 7 до 9) средняя AUC для общего эзетимиба была увеличена примерно в 4 раза в день 1 и день 14 по сравнению со здоровыми субъектами. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекции дозы не требуется. Из-за неизвестных эффектов повышенной экспозиции эзетимиба у пациентов с умеренным или тяжелым (оценка по шкале Чайлд-Пью > 9) нарушением функции печени, эзетимиб не рекомендуется таким пациентам (см. раздел 4.4).

Нарушение функции почек

После однократного приема 10 мг эзетимиба пациентами с тяжелой почечной недостаточностью ($n = 8$; средний $\text{КК} \leq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), среднее значение AUC (все формы эзетимиба) у таких пациентов было приблизительно в 1,5 раза выше по сравнению со здоровыми участниками ($n = 9$). Данный результат не считают клинически значимым. У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Еще у одного пациента в этом исследовании (перенес трансплантацию почки, получал различные лекарственные средства, в том числе циклоспорин) общее воздействие всех форм эзетимиба было повышено в 12 раз.

Пол

Концентрация общего эзетимиба в плазме слегка выше (примерно на 20 %) у женщин по сравнению с мужчинами. Снижение ЛПНП и профиль безопасности при терапии эзетимибом являются сопоставимыми у мужчин и женщин. Поэтому коррекции дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Розувастатин

На основании доклинических данных розувастатина, полученных в рамках традиционных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, какие-либо особые риски для человека не выявлены. Какие-либо конкретные испытания с целью оценки воздействия на hERG (ген специфических калиевых каналов сердца) не проводились. Далее перечислены нежелательные реакции, которые отсутствовали в клинических исследованиях, однако наблюдались у животных при уровнях воздействия препарата, аналогичных таковым в клинических исследованиях: В исследованиях токсичности многократных доз гистопатологические изменения печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей и крыс, а также, в меньшей степени, в желчном пузыре у собак, но не у обезьян. Кроме того, у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность при использовании более высоких доз. Признаки репродуктивной токсичности наблюдались у крыс — отмечались сниженные показатели размера помета, массы помета и выживаемости потомства в случае использования доз, токсичных для материнского организма, при которых показатель системного воздействия был в несколько раз выше уровня терапевтического воздействия.

Эзетимиб

Исследования токсичности эзетимиба у животных при длительном применении не выявили органов-мишеней токсического действия эзетимиба. У собак, получавших эзетимиб в течение четырех недель $\geq 0,03$ мг/кг/сут), концентрация холестерина в пузырной желчи повышалась в 2,5-3,5 раза. Однако в исследовании на собаках, которые в течение 1 года получали дозы эзетимиба до 300 мг/кг/сут, не было отмечено повышения частоты холестаза или других изменений печени и желчных путей. Значимость этих данных для человека неизвестна. Не исключен литогенный риск, связанный с терапевтическим применением эзетимиба.

В исследованиях совместного применения эзетимиба и статинов наблюдаемые токсические эффекты были в основном теми, которые обычно связаны со статинами. Некоторые из токсических эффектов были более выраженными, чем наблюдались при лечении только статинами. Это связано с фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями при одновременном применении. В клинических исследованиях таких взаимодействий не наблюдалось. Миопатии возникали у крыс только после воздействия доз, которые были в несколько раз выше, чем терапевтическая доза для человека (примерно в 20 раз больше уровня AUC для статинов и в 500–2000 раз больше уровня AUC для активных метаболитов).

В серии анализов *in vivo* и *in vitro* эзетимиб, применяемый отдельно или совместно со статинами, не проявлял генотоксического потенциала. Долгосрочные тесты на канцерогенность эзетимиба были отрицательными.

Эзетимиб не влиял на фертильность самцов или самок крыс, не оказывал тератогенного действия на крыс и кроликов и не влиял на пренатальное или постнатальное развитие.

Эзетимиб преодолевал плацентарный барьер у беременных крыс и кроликов, получавших многократные дозы 1000 мг/кг/день. Совместное введение эзетимиба и статинов не было тератогенным для крыс. У беременных кроликов наблюдалось небольшое количество деформаций скелета (сращение грудного и хвостового позвонков, уменьшение количества хвостовых позвонков). Совместное введение эзетимиба с ловастатином приводило к эмбриолетальным эффектам.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты:

Входящие в состав эзетимиба гранулята (маннитол, кроскармеллоза натрия, повидон К 30, натрия лаурилсульфат),
кремния диоксид коллоидный безводный,
целлюлоза микрокристаллическая,
лактоза,
кросповидон тип А,
магния стеарат,
лактозы моногидрат,
гипромеллоза,
титан диоксид (Е 171),
триацетин,
железа оксид желтый (Е172) (только для дозировки 10 мг/10 мг),
железа оксид красный (Е172) (для дозировок 20 мг/10 мг, 40 мг/10 мг),
железа оксид черный (Е172) (для дозировки 40 мг/10 мг).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не требует особых температурных условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света и влаги.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере (ОПА/АI/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

97 16 - 2022

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения