

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

№

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Розулип® Плюс

#### **Международное непатентованное название**

Нет

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Капсулы, 5 мг/10 мг, 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, комбинации. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с другими гиполипидемическими средствами. Розувастатин и эзетимиб.

Код АТХ С10ВА06

#### **Показания к применению**

##### ***Первичная гиперхолестеринемия/гомозиготная семейная гиперхолестеринемия***

Лечение первичной гиперхолестеринемии (семейной гетерозиготной и несемейной) или гомозиготной семейной гиперхолестеринемии у взрослых (в качестве дополнения к диете):

- при недостаточном контроле заболевания при монотерапии розувастатином;
- в качестве заместительной терапии у пациентов с достаточным контролем заболевания при одновременном приеме обоих отдельных веществ в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации.

##### ***Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний***

- Розулип Плюс показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых адекватно контролируется при

одновременном применении розувастатина и эзетимиба в тех же дозах, но в качестве отдельных препаратов для снижения риска сердечно-сосудистых событий с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе,

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к действующим веществам (розувастатин, эзетимиб) или к любым из вспомогательных веществ
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН))
- период беременности и кормление грудью
- у женщин репродуктивного возраста, которые не используют эффективных методов контрацепции
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин)
- миопатии
- одновременный прием софосбувира /велпатасвира /воксилапревира
- одновременный прием ледипасвира/софосбувира
- одновременный прием циклоспорина

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Наличие риска миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с непрямymi антикоагулянтами (включая варфарин и флуиндион). Пациенты, принимающие одновременно эзетимиб и фенофибрат, должны знать о возможном риске развития заболеваний желчного пузыря.

### ***Дети и подростки***

Эффективность препарата Розулип Плюс у детей младше 18 лет еще не установлена, поэтому применение этого препарата не рекомендуется у пациентов данной возрастной группы.

### ***Пациенты с печеночной недостаточностью***

Данные и опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

## ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

### **Влияние других лекарственных препаратов на воздействие розувастатина и эзетимиба при совместном применении**

#### ***Противопоказанные комбинации***

##### ***Циклоспорин.***

При одновременном применении с розувастатином, показатели АУС розувастатина были приблизительно в 7 раз выше, чем при монотерапии препаратом у здоровых лиц. Совместное применение розувастатина и циклоспорина не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розулип Плюс противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин.

В исследовании, проводившемся у 8 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 АУС эзетимиба в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с АУС в здоровой популяции из другого исследования (контроль), получавшей только эзетимиб ( $n=17$ ). В другом исследовании пациент после трансплантации почки, с тяжелой почечной недостаточностью, получал циклоспорин и много других лекарственных средств. У этого пациента отмечали повышение общего воздействия эзетимиба в 12 раз по сравнению с контрольными участниками, принимавшими только эзетимиб.

В двухэтапном перекрестном исследовании, проводившемся у двенадцати здоровых участников, ежедневный прием 20 мг эзетимиба в течение 8 дней + однократный прием 100 мг циклоспорина в день приводил к повышению АУС 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.

##### **Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир:**

Противопоказано одновременное применение розувастатина и софосбувира/ велпатасвира/ воксилапревира.

Клиническое исследование лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев показало, что многократный однократный прием софосбувира/велпатасвира/ воксилапревира увеличивает воздействие розувастатина в 7,4 раза (см. табл. 1), что связано с повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз.

##### **Ледипасвир/софосбувир**

Одновременный прием розувастатина и ледипасвира/софосбувира может значительно повысить концентрацию розувастатина (в несколько раз по сравнению с АУС), что связано с повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз.

## ***Нерекомендуемые комбинации***

### *Ингибиторы протеаз.*

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 10 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеаз (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно трехкратному или семикратному увеличению AUC (0-24) (площади под кривой «концентрация-время») и ( $C_{max}$ ) (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина соответственно. Совместный прием препарата Розулип Плюс и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы может осуществляться только после тщательного подбора дозировки препарата Розулип Плюс на основании ожидаемого увеличения воздействия розувастатина. Данная комбинация доз не подходит в качестве терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать только после подбора подходящей дозировки розувастатина или обоих компонентов.

### *Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты*

Врачи должны знать, что у пациентов, принимающих эзетимиб и фенофибрат, существует риск развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря.

При подозрении на развитие холестаза у пациентов, принимающих эзетимиб и фенофибрат, показано обследование желчного пузыря, а также прекращение данной терапии.

При одновременном приеме фенофибрата и гемфиброзила отмечалось умеренное повышение суммарных концентраций эзетимиба (приблизительно в 1,5 и 1,7 раза, соответственно).

Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами не изучалось. Фибраты могут повышать экскрецию холестерина с желчью, что приводит к желчнокаменной болезни. В исследованиях на животных эзетимиб иногда повышал уровень холестерина в желчном пузыре, но не у всех видов. Нельзя исключить, что терапевтическое применение эзетимиба ассоциировано с риском развития желчнокаменной болезни.

Совместный прием препарата Розулип Плюс и гемфиброзила приводил к двукратному увеличению  $C_{max}$  и AUC розувастатина.

На основании данных исследований специфического взаимодействия, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с фенофибратом не ожидается, однако может иметь место фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (> или равные 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) повышают риск развития миопатии при совместном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, потому что они могут вызывать миопатию, и при

использовании в качестве монотерапии. Таким пациентам лечение следует начинать с дозы розувастатина 5 мг. Начальная доза розувастатина для пациентов, которым все-таки необходим такой совместный прием должна составлять 5 мг.

#### *Ингибиторы белковых транспортеров*

Розувастатин представляет собой субстрат для определенных белков транспортеров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременный прием препарата Розулип Плюс и лекарственных препаратов, являющихся ингибиторами этих белковых транспортеров, может привести к повышению концентраций розувастатина в плазме крови, и повышению риска развития миопатии.

#### *Фузидовая кислота.*

Исследования взаимодействия между розувастатином и фузидовой кислотой не проводились. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может быть увеличен при одновременном применении препаратов фузидовой кислоты системного действия со статинами. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический, или фармакокинетический, или оба) на данный момент неизвестен. Были зафиксированы сообщения о рабдомиолизе (включая несколько случаев с летальным исходом) у пациентов, получавших данную комбинацию.

Если требуется лечение фузидовой кислотой системного действия, лечение препаратом Розулип Плюс должно быть прервано на время терапии фузидовой кислотой.

### ***Прочие взаимодействия***

#### *Антациды*

Одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность и, следовательно, не является клинически значимым.

Одновременное применение препарата Розулип Плюс и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

#### *Эритромицин*

Одновременное применение препарата Розулип Плюс и эритромицина приводит к уменьшению  $AUC_{(0-t)}$  розувастатина на 20% и  $C_{max}$  розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина.

#### *Ферменты цитохрома P450.*

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом, опосредованным цитохромом P450. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином, флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 CYP3A4).

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

Эзетимиб не индуцирует ферменты цитохрома P450, метаболизирующие лекарственные средства. Между эзетимибом и лекарственными средствами, о которых известно, что они метаболизируются изоформами цитохрома P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазой, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

#### *Тикагрелор*

Тикагрелор может повлиять на выведение розувастатина почками, повышая риск накопления розувастатина. Несмотря на то, что механизм этого эффекта неизвестен, в некоторых случаях совместное применение тикагрелора и розувастатина вызывало ухудшение функции почек, повышение активности КФК и рабдомиолиз.

#### *Клопидогрел*

Было показано, что клопидогрел увеличивает экспозицию розувастатина у пациентов в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза ( $C_{max}$ ) после приема 300 мг клопидогрела и в 1,4 раза (AUC) без влияния на  $C_{max}$  после повторного приема дозы 75 мг клопидогрела.

#### *Холестирамин.*

Одновременное применение холестирамина уменьшает среднюю AUC для общего эзетимиба (эзетимиб + глюкуронид эзетимиба) приблизительно на 55%. Взаимодействие эзетимиба с холестирамином может вызвать снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

#### *Статины*

Не отмечали клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении эзетимиба с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином, флувастатином или розувастатином.

#### *Другие лекарственные средства:*

В исследованиях клинического взаимодействия эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дансона, декстрометорфана, дигоксина, глипизида, толбутамида, мидазолама при их совместном применении.

Одновременный прием циметидина с эзетимибом влияния на биодоступность эзетимиба не оказывает.

#### Розувастатин/эзетимиб

У пациентов с гиперхолестеринемией одновременный прием розувастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг приводил к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза (табл. 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом с точки зрения развития нежелательных реакций.

#### Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1):

Если есть необходимость в совместном приеме препарата Розулип Плюс и других лекарственных препаратов, которые усиливают его действие, дозировку препарата Розулип Плюс необходимо скорректировать. Если ожидается примерно 2х-кратное или выше усиление воздействия препарата Розулип Плюс, его начальная доза должна составлять 5 мг один раз в день. Максимальная ежедневная доза препарата Розулип Плюс должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемое воздействие розувастатина не превышало воздействие дозы 40 мг, принимаемой без взаимодействующих лекарственных препаратов, например доза 20 мг препарата Розулип Плюс с гемфиброзилом (увеличение в 1.9 раза) и доза 10 мг препарата Розулип Плюс в сочетании с атазанавиром/ритонавиром (повышение в 3.1 раза).

Если наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, нет необходимости уменьшать начальную дозу препарата, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы препарата Розулип Плюс выше 20 мг.

*Таблица 1. Влияние лекарственных препаратов на воздействие розувастатина (AUC; в порядке убывания величины) при совместном применении из опубликованных клинических исследований*

<b>Схема дозировки взаимодействующих лекарственных препаратов</b>	<b>Схема дозировки розувастатина</b>	<b>Изменения в AUC* розувастатина</b>
<b>Двукратное увеличение AUC розувастатина или более</b>		
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в день, 15 дней	10 мг, однократная доза	7,4-кратное ↑

Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в день, 6 месяцев	10 мг 1 раз в день, 10 дней	7,1 раза ↑
Даролутамид 600 мг 2 раза в день, 5 дней	5 мг, однократная доза	5,2 раза ↑
Белумосудил 200 мг, 1 раз в день, 4 дня	10 мг, разовая доза	4,6 раза ↑
Регорафениб 160 мг 1 раз в день, 14 дней	5 мг, однократная доза	3,8 раза ↑
Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг 1 раз в день, 8 дней	10 мг, однократная доза	3,1 раза ↑
Велпатасвир 100 мг 1 раз в день	10 мг, однократная доза	2,7 раза ↑
Омбитасвир 25 мг /паритапревир 150 мг /ритонавир 100 мг 1 раз в день /дасабувир 400 мг 2 раза в день, 14 дней	5 мг, однократная доза	2,6 раза ↑
Гразопревир 200 мг /элбасвир 50 мг 1 раз в день	10 мг, однократная доза	2,3 раза ↑
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в день, 7 дней	5 мг, 1 раза в день, 7 дней	2,2 раза ↑
Лопинавир 400 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в день, 17 дней	20 мг 1 раз в день, 7 дней	2,1 раза ↑
Клопидогрел 300 мг однократно и 75 мг через 24 ч	20 мг, однократная доза	2 раза ↑
Клопидогрел 300 мг нагрузочной дозы, затем и 75 мг 1 раз в день. 7 дней	40 мг, однократная доза	2 раза ↑ 1,4 раза ↑
<b>Увеличение AUC розувастатина менее, чем в 2 раза</b>		
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в день, 7 дней	80 мг, однократная доза	1,9 раза ↑
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в день, 10 дней	10 мг, однократная доза	1,6 раза ↑
Дарунавир 600 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в день, 7 сут	10 мг 1 раз в день, 7 дней	1,5 раза ↑
Типранавир 500 мг + ритонавир 200 мг 2 раза в день, 11 дней	10 мг, однократная доза	1,4 раза ↑
Дронендарон 400 мг 2 раза в день	-	1,4 раза ↑
Итраконазол 200 мг 1 раз в день, 5 дней	10 мг, однократная доза	(**)1,4 раза ↑**
Эзетимиб 10 мг, 1 раз в день, 14 дней	10 мг 1 раз в день, 14 дней	(**)↑ x 1,2
<b>Снижение AUC розувастатина</b>		

Эритромицин 500 мг 4 раза в день, 7 дней	80 мг, однократная доза	20 % ↓
Баикалин 50 мг 3 раза в день, 14 дней	20 мг, однократная доза	47% ↓

\* Данные, представленные в виде х-кратного изменения, представляют собой простое соотношение между совместным приемом розувастатина с другими препаратами и приемом только одного розувастатина. Данные, представленные в виде % изменения, представляют собой процентную разницу по отношению к приему только одного розувастатина.

Увеличение – как «↑», уменьшение — как «↓».

\*\* Проводилось несколько исследований взаимодействий при различных дозировках розувастатина, в таблице представлены наиболее значимые соотношения.

Следующие лекарственные препараты/комбинации не оказывали клинически значимого влияния на соотношение AUC розувастатина при одновременном применении: Алеглитазар 0.3 мг в течение 7 дней; Фенофибрат 67 мг 3 раза в день, в течение 7 дней; Флуконазол 200 мг 1 раз в день; Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг, 2 раза в день в течение 8 дней; Кетоконазол 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней; Рифампин 450 мг 1 раз в день, в течение 7 дней; Силимарин 140 мг 3 раза в день, в течение 5 дней.

Комбинированный препарат не подходит для терапии первой линии. Комбинированное лечение следует начинать или, если это необходимо, изменять дозу можно только после определения требуемой дозировки розувастатина или обоих компонентов препарата, после чего лечение можно переключить на комбинированный препарат, содержащий необходимые дозы монокомпонентов.

Влияние розувастатина и эзетемиба на совместно применяемые лекарственные препараты

#### *Антагонисты витамина К*

В исследовании, проведенным с участием 12 здоровых мужчин, одновременная терапия эзетимибом в дозе 10 мг один раз в сутки не оказывала влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время. Однако в пострегистрационном периоде имеются сообщения о повышении МНО у пациентов при добавлении эзетимиба к варфарину, другим кумариновым антикоагулянтам или флуиндиону. При применении препарата Розулип Плюс совместно с варфарином другими антикоагулянтами или флуиндионом необходимо мониторировать МНО.

Так же, как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии препаратом Розулип Плюс или увеличение его дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин

или другой антикоагулянт кумаринового ряда), может приводить к увеличению (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг МНО.

#### *Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия*

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает АUC этинилэстрадиола и АUC норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Эзетимиб не влиял на фармакокинетику пероральных контрацептивов, включавших этинилэстрадиол и левоноргестрел.

#### *Другие препараты*

##### *Дигоксин*

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

В исследованиях клинического взаимодействия эзетимиб не оказывал влияния на фармакокинетику совместно принимаемых дапсона, декстрометорфана, дигоксина, глипизиды, толбутамида или мидазолама. Циметидин, принимаемый совместно с эзетимибом, не влиял на биодоступность эзетимиба.

#### ***Специальные предупреждения***

##### *Воздействие на функцию почек*

Протеинурия, определяемая при помощи тест-полосок, чаще всего тубулярная, наблюдалась у пациентов, получавших повышенные дозы розувастатина, в частности в дозе 40 мг, однако в большинстве случаев она носила временный характер. Протеинурия не является прогностическим фактором острого или прогрессирующего заболевания почек.

##### *Воздействие на скелетные мышцы*

Сообщалось о воздействии на скелетные мышцы, такие как миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее у пациентов, получавших лечение розувастатином, во всех дозах особенно в дозах >20 мг.

При применении эзетимиба в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях миопатии и рабдомиолиза. В очень редких случаях рабдомиолиз наблюдался как при монотерапии эзетимибом, так и при добавлении эзетимиба к другим лекарственным средствам, ассоциированным с повышенным риском рабдомиолиза.

При подозрении на миопатию (на основании симптомов со стороны мышц или повышенной активности креатинфосфокиназы) следует немедленно прекратить прием эзетимиба, всех статинов и каких-либо лекарственных средств, для которых установлена связь с повышенным риском

рабдомиолиза. В начале лечения всех пациентов следует информировать о необходимости своевременно сообщать обо всех эпизодах беспричинной боли в мышцах, болезненности мышц или слабости.

Сообщалось о нескольких случаях дебюта миастении гравис, спровоцированной применением статинов или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении. В случае ухудшения симптомов применение препарата Розулип Плюс следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива миастении гравис при повторном применении того же или другого статина.

#### *Определение активности креатининкиназы (КК)*

Активность КК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин повышения активности КК, которые могут привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходный уровень КК существенно повышен (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы) через 5–7 дней, следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходный уровень КК (более чем в 5 раз выше по сравнению с верхней границей нормы).

#### *До начала лечения*

##### *С осторожностью*

Препарат Розулип Плюс, как и другие ингибиторы ГМГ–КоА – редуктазы, должен назначаться с осторожностью пациентам с предрасположенностью к миопатии/рабдомиолизу.

Предрасполагающими факторами являются:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- индивидуальная или генетическая предрасположенность к врожденным мышечным расстройствам,
- наличие в анамнезе мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ–КоА – редуктазы или фибратов,
- употребление алкоголя,
- возраст >70 лет,
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина,
- сопутствующее применение фибратов.

У таких пациентов терапию препаратом следует рассматривать на основании оценки пользы и риска, рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если активность КК существенно повышена (на исходном уровне в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), лечение начинать не следует.

#### *Во время лечения*

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует проводить мониторинг уровня КК. Терапия должна быть прекращена, если уровень КК значительно увеличен (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если уровень КФК в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают и уровень КК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розулип Плюс или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах и при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль уровня КК при отсутствии симптомов не целесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КК в сыворотке крови во время лечения или после прекращения приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной систем, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

В клинических исследованиях не было отмечено признаков увеличения воздействия на *скелетную мускулатуру* при приеме препарата Розулип Плюс и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики.

Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розулип Плюс и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение возможной пользы и риска при совместном применении препарата Розулип Плюс с фибратами или ниацином.

Розулип Плюс не следует принимать пациентам с острыми тяжелыми заболеваниями, предполагающими миопатию или предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, которая является вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, сепсис, гипотония, тяжелая операция, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

*Фузидовая кислота*

Совместный прием препарата Розулип Плюс с препаратами *фузидовой кислоты* системного действия или в течение 7 дней после прекращения лечения такими препаратами противопоказан. У пациентов, для которых лечение препаратами фузидовой кислоты системного действия признано необходимым, лечение статинами должно быть прервано на время терапии фузидовой кислотой. Были зафиксированы случаи рабдомиолиза (включая несколько случаев с летальным исходом) у пациентов, принимавших комбинацию фузидовой кислоты и статинов. При возникновении симптомов мышечной слабости, боли или болезненной чувствительности пациентам рекомендуется незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных ситуациях, когда необходимо длительное лечение фузидовой кислотой системного действия, например для лечения серьезных инфекций, необходимость совместного приема препарата Розулип Плюс и фузидовой кислоты следует рассматривать в каждом отдельном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

#### *Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи*

При применении розувастатина были зарегистрированы кожные нежелательные реакции тяжелой степени, включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или иметь летальный исход. При назначении препарата Розулип Плюс пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций с последующим тщательным наблюдением за этими пациентами.

При возникновении признаков и симптомов, указывающих на такие нежелательные реакции, необходимо немедленно отменить препарат Розулип Плюс и назначить альтернативное лечение.

Если у пациента развилась серьезная нежелательная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами при применении Розулип Плюс, терапию препаратом Розулип Плюс у данного пациента следует немедленно отменить.

#### *Воздействие на печень*

По ходу контролируемых исследований пациентов, совместно принимающих эзетимиб и статинов, поступали сообщения о повышении уровня трансаминаз (превышающем верхнюю границу нормы более чем в 3 раза). Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Розулип Плюс следует прекратить или уменьшить его дозу, если уровень активности трансаминаз сыворотки крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных

заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розулип Плюс.

При совместном приеме эзетимиба и статина отмечали последовательное повышение трансаминаз ( $\geq 3$  верхних границ нормы [ВГН]).

Ввиду неизвестных эффектов повышенного воздействия эзетимиба у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, применение Розулип Плюс у них не рекомендуется.

#### *Заболевания печени и употребление алкоголя*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациенты, употребляющие чрезмерное количество алкоголя и/или имеющие в анамнезе заболевание печени, должны принимать препарат Розулип Плюс осторожностью.

#### *Воздействие на почки*

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина, особенно в дозе 40 мг, наблюдалась протеинурия, определяемая с помощью мочевого теста и имеющая в основном тубулярное происхождение; в большинстве случаев она была преходящей или периодической. Не было доказано, что протеинурия является прогностическим признаком острого или прогрессирующего заболевания почек.

#### *Этническое происхождение*

В ходе фармакокинетических исследований отмечено увеличение системного воздействия розувастатина на лиц азиатского происхождения, чем на лиц европеоидной расы.

#### *Ингибиторы протеазы*

Повышенное системное воздействие розувастатина наблюдается у пациентов, получающих его одновременно с различными ингибиторами протеаз в сочетании с ритонавиром. При назначении препарата Розулип Плюс пациентам с ВИЧ, принимающим ингибиторы протеазы, следует учитывать как пользу от снижения уровня липидов, так и потенциал для повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале и при титрации доз препарата Розулип Плюс. Сопутствующий прием ингибиторов протеазы не рекомендуется, до тех пор, пока не будет выполнена корректировка дозы препарата Розулип Плюс.

#### *Интерстициальное заболевание легких*

При применении статинов сообщалось об исключительных случаях интерстициального заболевания легких особенно, когда проводилась длительная терапия. Описываемые признаки могут включать одышку, сухой кашель и общее ухудшение состояния (усталость, потерю веса и лихорадку). Если имеются подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких, терапию статинами нужно прекратить.

#### *Сахарный диабет*

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета в будущем, может возникать гипергликемия, требующая лечения диабета. Однако снижение риска сосудистых заболеваний при лечении статинами превышает риск увеличения уровня глюкозы, и поэтому не является причиной прекращения терапии статинами. Пациентам, относящимся к группе риска (концентрация глюкозы натощак 5.6–6.9 ммоль/л, индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, гипертония), следует проводить клиническое и биохимическое мониторинг в соответствии с имеющимися национальными рекомендациями.

В рамках исследования JUPITER зарегистрированная общая частота возникновения сахарного диабета составила 2,8 % в группе с применением розувастатина и 2,3 % в группе приема плацебо, преимущественно у пациентов с показателем уровня глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

### *Фибраты*

Безопасность и эффективность совместного приема эзетимиба и фибратов не установлены. Если у пациента, принимающего Розулип Плюс и фенофибрат, есть подозрение на развитие заболевания желчного пузыря, необходимо провести обследование желчного пузыря и прекратить данную терапию.

### *Антикоагулянты*

Если Розулип Плюс добавляют к терапии варфарином, иным кумариновым антикоагулянтом или флуиндионом, необходим соответствующий мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

### *Циклоспорин*

См. разделы противопоказания, взаимодействия с другими лекарственными препаратами

### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность Розулип Плюс у лиц младше 18 лет еще не установлены, и потому применение препарата в этой возрастной группе не рекомендуется.

### *Препарат Розулип Плюс содержит натрий*

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

## ***Во время беременности или лактации***

### Беременность

Препарат Розулип Плюс противопоказан женщинам в период беременности.

### *Эзетимиб*

Клинические данные о применении эзетимиба во время беременности отсутствуют.

Экспериментальные данные по применению эзетимиба в качестве монотерапии не выявили прямого или косвенного эффекта на течение беременности, эмбриофетальное развитие, роды и постнатальное развитие.

#### *Розувастатин*

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина имеют важное значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает преимущество лечения в период беременности. В ходе исследований на животных были получены убедительные доказательства репродуктивной токсичности для репродуктивной системы. Если беременность наступила во время приема данного препарата, требуется незамедлительно прекратить лечение.

#### Кормление грудью

Препарат Розулип Плюс противопоказан женщинам в период грудного вскармливания .

Розувастатин выделяется с молоком у крыс.

Сведения об экскреции эзетимиба и розувастатина с грудным молоком человека отсутствуют.

#### Фертильность

##### *Розувастатин*

Женщины детородного возраста должны использовать соответствующие методы контрацепции.

Розувастатин в высоких дозах проявлял тестикулярную токсичность у обезьян и собак.

##### *Эзетимиб*

Эзетимиб не оказывал влияния на фертильность у самцов и самок крыс.

Данные клинических исследований о влиянии эзетимиба и розувастатина на фертильность человека отсутствуют.

#### ***Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами***

Розулип Плюс не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами. Данные о влиянии розувастатина и/или эзетимиба на данную способность отсутствуют. При управлении автомобилем или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

## **Рекомендации по применению**

### **Режим дозирования**

До начала и во время терапии препаратом Розулип Плюс пациент должен соблюдать стандартную гиполипидемическую диету.

Препарат Розулип Плюс не подходит для начального лечения.

- Если препарат Розулип Плюс показан пациентам, не контролируемым только розувастатином, доза препарата Розулип Плюс должна быть

индивидуальной в зависимости от целевого уровня липидов и реакции пациента.

- Если у пациентов, адекватно контролируемых розувастатином и эзетимибом, назначаемыми одновременно в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации, но в виде отдельных препаратов, показано применение препарата Розулип Плюс, начало лечения или коррекция дозы, при необходимости, должны проводиться только с использованием отдельных действующих веществ.

Рекомендуемая суточная доза составляет 1 капсулу/сутки.

Комбинированное лечение или изменение дозы следует начинать только после определения требуемой дозировки обоих компонентов препарата, после чего лечение можно переключить на комбинированный препарат, содержащий необходимые дозы монокомпонентов.

Необходимо определить соответствующие индивидуальные дозы, прежде чем переходить на фиксированную комбинацию в соответствующей дозировке.

Пациенты должны использовать дозировку, соответствующую предыдущему лечению.

Капсулы Розулип Плюс 5 мг/10 мг, 10 мг/10 мг и 20 мг/10 мг не подходят для лечения пациентов, которым требуется доза розувастатина 40 мг.

#### *Совместное назначение с хелаторами желчных кислот*

Розулип Плюс следует принимать не менее чем за 2 часа до или не менее чем через 4 часа после приема секвестранта желчных кислот.

### **Особые группы пациентов**

#### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность препарата Розулип Плюс у детей и подростков младше 18 лет еще не установлены. Соответствующие данные представлены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако, на основании этих данных нельзя рекомендовать режим дозирования для данной возрастной группы.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Пациентам старше 70 лет рекомендуемая начальная доза розувастатина 5 мг. Данная комбинация препаратов не подходит в качестве начальной терапии. Комбинированную терапию или изменение дозы следует начинать только после подбора подходящих доз обоих компонентов, или дозы розувастатина после чего лечение можно переключить на комбинированный препарат, содержащий необходимые дозы монокомпонентов.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с умеренным нарушением почечной функции (клиренс креатинина <60 мл/мин) прием розувастатина рекомендуется начинать с дозы 5 мг. Фиксированная комбинация доз не подходит в качестве начальной терапии.

Комбинированное лечение или изменение дозы следует начинать только после подбора подходящих доз обоих компонентов или дозы розувастатина. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) - применение препарата Розулип Плюс противопоказано.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлда-Пью) коррекция дозы не требуется. Применение Розулип Плюс не рекомендуется у пациентов с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлда-Пью) или тяжелым нарушением функции печени (>9 баллов по шкале Чайлда-Пью). Розулип Плюс противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной стадии.

#### *Этническое происхождение*

Повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов азиатского происхождения. У пациентов азиатского происхождения рекомендуемая начальная доза розувастатина - 5 мг. Фиксированная комбинация доз не подходит в качестве начальной терапии. Для начала лечения следует использовать монокомпоненты. Комбинированное лечение или изменение дозы следует начинать только после подбора подходящей дозы розувастатина или обоих компонентов.

#### *Генетический полиморфизм*

Известно, что некоторые специфические типы генетических полиморфизмов повышают системное воздействие розувастатина. У пациентов с установленным наличием некоторых типов полиморфизма рекомендуется применение более низкой суточной дозы Розулип Плюс.

#### *Пациенты, предрасположенные к миопатии*

Рекомендуемая начальная доза розувастатина у пациентов, предрасположенных к миопатии, составляет 5 мг. Фиксированная комбинация доз не подходит в качестве начальной терапии. Комбинированное лечение или изменение дозы следует начинать только после подбора подходящей дозы розувастатина или обоих компонентов.

#### *Сопутствующее лечение*

Розувастатин является субстратом для различных белковых транспортеров (например, OATP1B1 и BCRP). Риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при приеме препарата Розулип Плюс совместно с лекарственными препаратами, которые могут повысить содержание розувастатина в плазме крови вследствие взаимодействия с белками транспортерами (в т. ч. циклоспорин и ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира и атазанавира, лопинавира и/или типанавира. По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных препаратов или возможность временного прекращения терапии препаратом Розулип Плюс. В случаях, когда совместный прием этих лекарственных препаратов с препаратом Розулип Плюс неизбежен, необходимо тщательно взвесить

пользу и риск такого совместного лечения и скорректировать дозу розувастатина.

### **Метод и путь введения**

Капсулы для приема внутрь.

### **Частота применения с указанием времени приема**

Розулип Плюс следует принимать 1 раз в день, в любое (по возможности одно и то же) время суток, независимо от приема пищи.

Капсулу следует принимать целиком, запивая стаканом воды.

### **Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

*Симптомы:* данные о передозировке розувастатина отсутствуют.

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 перорального приема 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 неблагоприятных явлений. Сообщенные неблагоприятные явления не были серьезными.

*Лечение:* Специфическая терапия в случае передозировки розувастатина отсутствует. В случае передозировки необходимо принять симптоматические и поддерживающие меры. Необходим контроль функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

### **Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата**

Препарат применяют строго по назначению врача!

Если у Вас возникнут дополнительные вопросы об использовании данного препарата, обратитесь к Вашему врачу

### **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Нежелательные явления при приеме препарата Розулип Плюс в целом носят легкий и временный характер.

*Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )*

- сахарный диабет<sup>1,2</sup>
- головная боль<sup>2,3</sup>, головокружение<sup>2</sup>
- запор<sup>2</sup>, тошнота<sup>2</sup>боль в области живота<sup>2,3</sup>
- диарея<sup>3</sup>; метеоризм<sup>3</sup>
- миалгия<sup>2,3</sup>
- астения<sup>2</sup>, утомляемость<sup>3</sup>
- повышение АЛТ и/или АСТ<sup>3</sup>

*Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )*

- снижение аппетита<sup>3</sup>
- парестезия<sup>3</sup>
- приливы жара<sup>3</sup>, артериальная гипертензия<sup>3</sup>
- кашель
- диспепсия<sup>3</sup> гастроэзофа-геальная рефлюксная болезнь<sup>3</sup>; тошнота<sup>3</sup>; сухость во рту<sup>3</sup>; гастрит<sup>3</sup>
- зуд<sup>2,3</sup>, сыпь<sup>2,3</sup>, крапивница<sup>2,3</sup>
- артралгия<sup>3</sup>; мышечные спазмы<sup>3</sup>; боль в шее<sup>3</sup>; боль в спине<sup>3</sup>; мышечная слабость<sup>3</sup>; боль в конечностях<sup>4</sup>
- боль в грудной клетке<sup>3</sup>, боль<sup>3</sup>; астения<sup>3</sup>, периферические отеки<sup>3</sup>
- повышение активности АЛТ и/или АСТ<sup>3</sup>; повышение активности КФК крови<sup>3</sup>, повышение активности  $\gamma$ -глутамил-трансферазы<sup>3</sup>, отклонения биохимических показателей функции печени<sup>3</sup>

*Редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ )*

- тромбоцитопения<sup>2</sup>
- реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек<sup>2</sup>
- панкреатит<sup>2</sup>
- повышение активности печеночных трансаминаз<sup>2</sup>
- миопатия включая миозит<sup>2</sup>, рабдомиолиз<sup>2</sup>, волчаночно-подобный синдром<sup>2</sup>, разрыв мышц<sup>2</sup>

*Очень редко ( $< 1/10000$ )*

- полинейропатия<sup>2</sup>, потеря памяти<sup>2</sup>
- желтуха<sup>2</sup>, гепатит<sup>2</sup>
- артралгия<sup>2</sup>
- гематурия<sup>2</sup>
- гинекомастия<sup>2</sup>

*Неизвестно*

- тромбоцитопения<sup>3</sup>
- реакция чувствительности (в том числе кожная сыпь, крапивница, анафилаксия и ангионевротический отек)<sup>3</sup>
- депрессия<sup>2,3</sup>
- периферическая нейропатия<sup>2</sup>, нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары)<sup>2</sup>, головокружение<sup>3</sup>, парестезия<sup>3</sup>, миастения гравис
- глазная миастения
- кашель<sup>2</sup>, диспноэ<sup>2,3</sup>
- диарея<sup>2</sup>; панкреатит<sup>3</sup>; запор<sup>3</sup>
- гепатит<sup>3</sup>, холелитиаз<sup>3</sup>, холецистит<sup>3</sup>
- синдром Стивенса-Джонсона<sup>2</sup>, реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)<sup>2</sup>, многоформная эритема<sup>3</sup>
- иммуноопосредованная некротизирующая миопатия<sup>2</sup>, нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывом<sup>2</sup>, артралгия<sup>3</sup>, миалгия, миопатия и рабдомиолиз<sup>3</sup>
- отек<sup>2</sup>, астения

<sup>1</sup> Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

<sup>2</sup> Профиль неблагоприятных реакций розувастатина, основанный на данных из клинических исследований и широкого послерегистрационного применения.

<sup>3</sup> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся по ходу клинических исследований эзетимиба (в качестве монотерапии или при совместном применении со статином) или при применении эзетимиба в пострегистрационном периоде в качестве монотерапии или совместно со статином. Нежелательные реакции. Наблюдавшиеся у пациентов, принимавших эзетимиб (n=2396), и с большей частотой, чем при приеме плацебо (n=1159).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота неблагоприятных лекарственных реакций имеет дозозависимый характер.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Воздействие розувастатина на почки*

Протеинурия, определяемая при помощи тест-полосок, чаще всего тубулярная, наблюдалась у пациентов, получавших препарат розувастатин. Изменение содержания белка в моче от отсутствия или следов до ++ или более наблюдались у  $< 1$  % пациентов через некоторое время после приема 10 и 20 мг препарата и примерно у 3% пациентов, получавших дозу 40 мг.- Незначительное повышение с нуля или следов до + наблюдалось при приеме 20 мг препарата. В большинстве случаев протеинурия снижается или исчезает при продолжении лечения. Обзор доступных на сегодняшний день данных клинических испытаний и пострегистрационных наблюдений не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, принимавших препарат розувастатин, наблюдалась гематурия, и согласно клиническим данным, частота возникновения этого явления низкая.

##### *Воздействие розувастатина на скелетную мускулатуру*

Сообщалось о воздействии на скелетные мышцы, в т. ч. миалгии, миопатии (включая миозит) и в редких случаях рабдомиолизе с острой почечной недостаточностью или без нее у пациентов, получавших лечение препаратом Розулип Плюс, во всех дозах, и особенно в дозах  $>20$  мг.

Сообщалось о дозозависимом повышении уровня креатинкиназы у пациентов, принимающих розувастатин, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести, бессимптомными и обратимыми. В случае повышения уровня креатинкиназы более чем в 5 раз от верхней границы нормы, лечение розувастатином требуется прекратить.

##### *Воздействие розувастатина на печень*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, наблюдалось дозозависимое повышение активности трансаминаз у небольшого числа пациентов, принимающих розувастатин, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести, бессимптомными и обратимыми.

*Сообщалось о следующих неблагоприятных явлениях при применении других препаратов группы статинов:*

- Нарушение половой функции.
- Редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии статинами.

*Лабораторные показатели*

В контролируемых клинических исследованиях монотерапии частота клинически значимого повышения активности трансаминаз сыворотки (АЛТ и/или АСТ  $\geq 3$  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 холестаазом, и значения трансаминаз возвращались к исходному уровню после прекращения лечения или на фоне продолжающегося лечения.

В клинических исследованиях 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.

*Дети и подростки*

Безопасность и эффективность препарата Розулип Плюс у пациентов младше 18 лет на данный момент не установлены.

*Розувастатин.*

Увеличение уровня креатинфосфокиназы в 10 раз выше верхней границы нормы, а также мышечные симптомы, следующие за упражнениями или повышенной физической нагрузкой, наблюдались более часто во время 52-недельного клинического исследования детей и подростков, по сравнению с взрослыми. По остальным показателям результаты исследования безопасности розувастатина у детей, подростков и взрослых совпадают.

*Эзетимиб.*

Дети и подростки в возрасте 6 - 17 лет

В исследовании с участием детей в возрасте 6–10 лет с наследственной гетерозиготной или не наследственной гиперхолестеринемией (n = 138) наблюдалось повышение АСТ и/или АЛТ ( $\geq 3$ Х ВГН)

наблюдалось у 1,1% пациентов (1 пациент), принимавших эзетимиб, по сравнению с 0% в группе плацебо. Повышения уровня СРК ( $\geq 10$  раз ВГН) не наблюдалось. О случаях миопатии не сообщалось.

В отдельном исследовании с участием подростков (10–17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией ( $n = 248$ ) эпизоды повышения АЛТ и/или АСТ ( $\geq 3$  ВГН) отмечали у 3 % пациентов (4 человека), принимавших эзетимиб и симвастатин, по сравнению с 2 % (2 человека) в группе монотерапии симвастатином.

Что касается повышения КФК  $\geq 10$  ВГН, эти значения составили, соответственно 2 % (2 человека) и 0 %. Случаев миопатии не отмечали.

Данные исследования не подходили для сравнения редких нежелательных реакций.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>**

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

Одна капсула 5 мг/10 мг содержит

*активные вещества:* розувастатина 5 мг (эквивалентно 5,34 мг розувастатина цинка), эзетимиба 10мг.

Одна капсула 10 мг/10 мг содержит

*активные вещества:* розувастатина 10 мг (эквивалентно 10,68 мг розувастатина цинка), эзетимиба 10мг,

Одна капсула 20 мг/10 мг содержит

*активные вещества:* розувастатина 20 мг (эквивалентно 21,36 мг розувастатина цинка), эзетимиба 10мг,

*вспомогательные вещества:* целлюлоза кремниевая микрокристаллическая (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, повидон, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, натрия лаурилсульфат, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения,

*Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0):*


железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин (для дозировок 5 мг/10 мг, 10 мг/ 10 мг)

железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин (для дозировок 20 мг/ 10 мг)

### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

**Капсулы 5 мг/10 мг (розувастатин/ эзетимиб):** твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с корпусом белого цвета и крышкой желтого цвета, содержащие две таблетки.


Содержимое капсул:

**Таблетки розувастатина 5 мг.** Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, с гравировкой стилизованной маркировки  на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

**Таблетки эзетимиба 10 мг.** Белые или почти белые, круглые, плоские таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне таблетки и номера 612 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

**Капсулы 10 мг/10 мг (розувастатин/ эзетимиб):** твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с корпусом желтого цвета и крышкой желтого цвета, содержащие две таблетки


Содержимое капсул:

**Таблетки розувастатина 10 мг:** белые или почти белые круглые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой стилизованной маркировки  на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

**Таблетки эзетимиба:** белые или почти белые, круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне таблетки и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха

**Капсулы 20 мг/10 мг (розувастатин/ эзетимиб):** твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с корпусом желтого цвета и крышкой цвета карамели, содержащие две таблетки.

Содержимое капсул:

**Таблетки розувастатина 20 мг:** белые или почти белые круглые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой стилизованной маркировки  на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

**Таблетки эзетимиба:** белые или почти белые, круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне таблетки и номера 612 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из комбинированной пленки «cold» (ОПА/ фольга алюминиевая / ПВХ) / фольги алюминиевой.

По 3 (30 капсул) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (36-1) 803-5555

e-mail: [mailbox@egis.hu](mailto:mailbox@egis.hu)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (36-1) 803-5555

e-mail: [mailbox@egis.hu](mailto:mailbox@egis.hu)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Представительство в РК ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

тел: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33, + 7 (727) 247 61 41

e-mail: [egis@egis.kz](mailto:egis@egis.kz)