ЛП-№(013465)-(РГ-RU) от 06.02.2026

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Отрио Плюс, 1 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Отрио Плюс, 2 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Отрио Плюс, 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: питавастатин + эзетимиб.

Отрио Плюс, 1 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция), 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Отрио Плюс, 2 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция), 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Отрио Плюс, 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция), 10 мг эзетимиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Отрио Плюс, 1 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Отрио Плюс, 2 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-розового до розового цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Отрио Плюс, 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бледно-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Отрио Плюс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет с первичной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к диете при адекватном контроле одновременно применяемыми отдельными препаратами питавастатина и эзетимиба в тех же дозах, что и в фиксированной комбинации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Отрио Плюс.

Рекомендованная доза препарата – 1 таблетка в сутки.

Препарат Отрио Плюс не применяется в начальном курсе терапии.

Лечение или подбор дозы, если это необходимо, начинают после того, как дозы отдельных компонентов, входящих в состав препарата, были подобраны индивидуально. После подбора доз каждого из двух монокомпонентов переходят на лечение комбинированным препаратом в соответствующей подобранной дозе.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек легкой степени тяжести (желательно объективно оценить данную степень с отражением клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации), препараты, содержащие питавастатин, следует применять с осторожностью. Данные по применению максимальной суточной дозы питавастатина 4 мг при нарушениях функции почек любой степени тяжести ограничены, поэтому назначать максимальную суточную дозу 4 мг необходимо только при тщательном контроле функции почек после постепенного повышения дозы. Не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек назначать максимальную суточную дозу в 4 мг; рекомендуется рассмотреть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ограничение максимальной суточной дозы до 2 мг при тяжелой почечной недостаточности.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Применение препарата Отрио Плюс не рекомендуется пациентам с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени.

Препарат Отрио Плюс противопоказан у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

Рекомендована максимальная суточная доза питавастатина 2 мг для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат принимают внутрь независимо от времени приема пищи. Предпочтителен прием таблеток в одно и то же время суток, лучше вечером, в соответствии с циркадным ритмом липидного обмена.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к питавастатину, эзетимибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз, более чем в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН)).
- Нарушение функции печени умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести.
- Миопатия.
- Одновременное применение с циклоспорином.
- Беременность и период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией (см. раздел 4.6.).
- Тяжелое нарушение функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- состояния, свидетельствующие о развитии миопатии и рабдомиолиза;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов (3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы или фибратов;
- возраст старше 70 лет;
- одновременное применение с фибратами, циклоспорином и непрямыми антикоагулянтами (включая варфарин и флуиндион);
- чрезмерное употребление алкоголя;
- заболевания печени в анамнезе;
- почечная недостаточность. Доза питавастатина 4 мг не рекомендована пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Особые указания

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липиднижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии комбинацией питавастатин + эзетимиб.

Миопатия/рабдомиолиз

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов), существует вероятность развития миалгии, миопатии и, в редких случаях, рабдомиолиза. Следует предупредить пациентов о необходимости сообщать о любых мышечных симптомах. Активность креатинфосфокиназы (КФК) следует определять у любого пациента, сообщающего о мышечной боли, болезненности мышц при пальпации или слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой.

Активность КФК не следует определять после физических нагрузок или при наличии каких-либо других возможных причин повышения КФК, которые могут исказить результат. При повышении активности КФК (в 5 раз выше ВГН), в течение 5–7 дней следует выполнить контрольный анализ.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время лечения или при прекращении приема статинов. ИОНМ клинически проявляется в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на отмену статинов.

Препарат питавастатина не следует применять совместно с препаратами фузидовой кислоты (внутрь или инъекционно) или в течение 7 дней после прекращения лечения препаратами, содержащими фузидовую кислоту. В случае пациентов, для которых применение препаратов фузидовой кислоты считается принципиально необходимым, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения препаратами фузидовой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кислоты. Были отмечены случаи рабдомиолиза (включая несколько летальных исходов) у пациентов, принимавших одновременно препараты фузидовой кислоты и статины. 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 мышц.

Терапия статинами может быть возобновлена спустя 7 дней после введения последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение препаратов фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, решение о совместном применении комбинации питавастатин + эзетимиб и фузидовой кислоты следует принимать исключительно в индивидуальном порядке под тщательным медицинским наблюдением.

В клинических исследованиях частота возникновения миопатии или рабдомиолиза, связанных с применением эзетимиба, не превышала таковую в сравнении с соответствующей контрольной группой (плацебо или монотерапии статином), однако миопатия и рабдомиолиз являются известными нежелательными реакциями статинов и других липидснижающих средств. В клинических исследованиях частота повышения активности КФК (более чем в 10 раз превышающая ВГН) составила 0,2 % в группе эзетимиба в сравнении с 0,1 % в группе плацебо и 0,1 % в группе одновременного применения эзетимиба и статина в сравнении с 0,4 % в группе монотерапии статином.

В пострегистрационном периоде применения эзетимиба были получены сообщения о случаях развития миопатии и рабдомиолиза независимо от причины их развития. Большинство пациентов, у которых развивался рабдомиолиз, принимали статины до начала приема препарата эзетимиба.

Тем не менее, очень редко сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении эзетимиба в монотерапии и при одновременном применении эзетимиба и лекарственных препаратов, применение которых, как известно, ассоциировано с повышенным риском развития рабдомиолиза.

Все пациенты, начавшие лечение препаратом эзетимиба, должны быть проинформированы о риске миопатии с указанием незамедлительно сообщать о появлении любой необъяснимой мышечной боли, болезненности или слабости. При подозрении на миопатию на основании мышечных симптомов или повышении активности КФК, превышающей верхнюю границу нормы, препарат эзетимиба, любые статины и любые другие сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, следует немедленно отменить.

В клиническом исследовании пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг или симвастатин в дозе 40 мг (медиана

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

длительности наблюдения составила 6 лет). Частота развития миопатии составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 0,2 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек (см. раздел 4.8.).

В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) ежедневно, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

До лечения

Как и все статины, питавастатин следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим предрасполагающие факторы развития рабдомиолиза. Следует определить активность КФК для установления контрольного исходного значения в следующих случаях:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний;
- предшествующий анамнез мышечной токсичности при лечении фибратами или другими статинами;
- наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем;
- пациентам старше 70 лет с другими предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза.

Следует оценить соотношение риска и пользы и, в случае необходимости терапии комбинацией питавастатин + эзетимиб, проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения. При существенном повышении активности КФК (в 5 раз выше ВГН) лечение начинать не следует.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Во время лечения

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случае неожиданного появления мышечной боли, слабости или судорог. Следует определить активность КФК и прекратить лечение, если активность КФК повышена (в 5 раз выше ВГН). Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения при возникновении тяжелых мышечных симптомов, даже если активность КФК не превышает ВГН в 5 раз. При разрешении симптомов и возвращении активности КФК к норме, может быть рассмотрен вопрос о повторном назначении препарата питавастатин в дозе 1 мг при соблюдении тщательного контроля.

Миастения гравис, глазная миастения

В нескольких случаях сообщали, что статины индуцируют возникновение или усугубляют уже диагностированную миастению гравис или глазную миастению. При прогрессировании симптомов комбинацию питавастатин + эзетимиб следует отменить. Сообщали о рецидивах при применении (возобновлении применения) того же или другого статина.

Ферменты печени

В клинических исследованиях с одновременным применением препарата эзетимиба и статина у пациентов наблюдалось последовательное повышение активности «печеночных» ферментов (в 3 раза выше ВГН). Если эзетимиб назначается в комбинации со статином, контроль функции печени следует проводить в начале лечения и далее в соответствии с рекомендациями для данного статина (см. раздел 4.8.).

В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг или симвастатин в дозе 40 мг (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 2,3 % в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. раздел 4.8.).

В клиническом исследовании с участием пациентов с хронической болезнью почек частота последовательных повышений активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше ВГН) составила 0,7 % в группе пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг), и 0,6 % в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.8.).

Воздействие на печень

Как и все статины, препарат питавастатин следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе заболевания печени, или пациентам, регулярно употребляющим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

избыточное количество алкоголя. Перед началом лечения питавастатином и затем периодически во время лечения следует проводить функциональные печеночные пробы. Пациентам со стойким повышением активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), превышающим ВГН в 3 раза, следует прекратить лечение препаратом питавастатина.

Последствия увеличения значения площади под кривой (AUC) суммарного эзетимиба неизвестны, препарат эзетимиба не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел 4.3., раздел 5.2.).

Воздействие на почки

Питавастатин следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени. Повышать дозу следует только при тщательном контроле. Доза 4 мг не рекомендована пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фибратами (за исключением фенофибрата) не установлены.

Одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Фенофибрат

Пациенты, принимающие фенофибрат одновременно с препаратом эзетимиба, должны быть предупреждены о возможном риске возникновения желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Если врач предполагает возможное развитие указанных выше заболеваний у пациента, необходимо провести исследования желчного пузыря и назначить альтернативную липиднижающую терапию (см. разделы 4.5. и 4.8.).

Циклоспорин

При назначении эзетимиба пациентам, принимающим циклоспорин, следует соблюдать меры предосторожности. Необходим регулярный контроль концентрации циклоспорина в плазме крови при одновременном применении препарата эзетимиба и циклоспорина (см. раздел 4.5.).

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении с варфарином, другими антикоагулянтами кумаринового ряда или флуиндионом необходимо внимательно следить за уровнем международного нормализованного соотношения (МНО) (см. раздел 4.5.).

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс, приводят к увеличению уровня глюкозы в крови, повышая риск развития сахарного диабета в будущем, а у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут привести к уровню гипергликемии, при котором становится показанным стандартное лечение сахарного диабета. Тем не менее, эта опасность перевешивается снижением сердечно-сосудистого риска при лечении статинами и поэтому не должна являться причиной для прекращения их приема. За пациентами, имеющими риск развития гипергликемии (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2, повышенная концентрация триглицеридов (ТГ), артериальная гипертензия), необходим клинический и биохимический контроль, в соответствии с национальными рекомендациями. Вместе с тем, по результатам как постмаркетинговых наблюдений для оценки безопасности, так и проспективных исследований не было выявлено никаких подтвержденных сигналов о риске сахарного диабета при применении питавастатина.

Интерстициальные заболевания легких

При применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии, регистрировались редкие случаи интерстициальных заболеваний легких. Клинические признаки включают одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (повышенная утомляемость, потеря массы тела и лихорадка) (см. раздел 4.8.). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапию статинами следует прекратить.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Отрио Плюс содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Питавастатин

Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты человека многочисленными печеночными транспортерами (включая транспортный полипептид органических анионов [OATP]), которые могут быть включены в некоторые из следующих взаимодействий.

Циклоспорин

Одновременный прием однократной дозы циклоспорина с питавастатином в равновесном состоянии приводит к 4,6-кратному увеличению AUC питавастатина. Влияние равновесного состояния циклоспорина на равновесное состояние питавастатина неизвестно. Питавастатин противопоказан пациентам, получающим лечение циклоспорином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эритромицин

Одновременный прием эритромицина с питавастатином приводит к 2,8-кратному увеличению AUC питавастатина. Рекомендовано временное прекращение приема питавастатина во время лечения эритромицином или другими антибиотиками группы макролидов.

Гемфиброзил и другие фибраты

В редких случаях монотерапию фибратами связывали с развитием миопатии. Одновременное применение фибратов со статинами связывали с увеличением частоты возникновения миопатии и рабдомиолиза. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении питавастатина с фибратами. В исследованиях фармакокинетики одновременное применение питавастатина с гемфиброзилом приводило к 1,4-кратному увеличению AUC питавастатина и увеличению AUC фенофибрата в 1,2 раза.

Никотиновая кислота (в липиднижающих дозах)

Исследование взаимодействия при лечении питавастатином и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки) не проводилось. Применение никотиновой кислоты в монотерапии связывали с развитием миопатии и рабдомиолиза. Поэтому, при одновременном применении с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки), питавастатин следует назначать с осторожностью.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае совместного применения с препаратами фузидовой кислоты (внутрь или инъекционно) и статинов. 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 препаратами фузидовой кислоты, терапию питавастатином следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой.

Рифампицин

Одновременное назначение рифампицина с питавастатином привело к 1,3-кратному увеличению AUC питавастатина вследствие снижения накопления в печени.

Ингибиторы протеазы и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Совместное одновременное применение лопинавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, атазанавира или эфавиренза с питавастатином привело к незначительным изменениям AUC питавастатина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Исследования взаимодействия с итраконазолом и грейпфрутовым соком, известными ингибиторами изофермента CYP3A4, не выявили клинически значимого воздействия на плазменные концентрации питавастатина.

Дигоксин

Известный субстрат P-гликопротеина (P-gp), не взаимодействует с питавастатином. При совместном применении не отмечено существенных изменений концентраций питавастатина или дигоксина в плазме крови.

Варфарин

Равновесное состояние фармакокинетики и фармакодинамики (МНО и протромбиновое время (ПВ)) варфарина у здоровых добровольцев не изменялось при совместном применении варфарина с питавастатином в дозе 4 мг ежедневно. Тем не менее, как и при применении других статинов, у пациентов, получающих варфарин, при добавлении к лечению питавастатина следует контролировать ПВ и МНО.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия лекарственных препаратов проводились только у взрослых пациентов. Степень взаимодействия для популяции пациентов детского возраста неизвестна.

Эзетимиб

В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома P450 (CYP), участвующие в метаболизме лекарственных средств.

Между эзетимибом и средствами, метаболизирующимися под действием изоферментов CYP 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

При одновременном применении эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дапсона, декстрометорфана, дигоксина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глипизида, толбутамида, мидазолама. Одновременное применение циметидина и эзетимиба не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба.

Антациды

Одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости всасывания не рассматривается как клинически значимое.

Колестирамин

Одновременный прием колестирамина уменьшает среднее значение AUC суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) приблизительно на 55 %.

Эффект дополнительного снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

плотности (ХС ЛПНП) за счет одновременного применения эзетимиба и колестирамина может быть уменьшен данным взаимодействием.

Циклоспорин

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с клиренсом креатинина (КК) более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению значения AUC суммарного эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (КК 13,2 мл/мин/1,73 м^2), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение концентрации суммарного эзетимиба по сравнению с контрольной группой. В перекрестном исследовании с двумя периодами с участием 12 здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки с приемом однократной дозы 100 мг циклоспорина на 7 день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15 % (от снижения на 10 % до увеличения на 51 %) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев, принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии (см. раздел 4.4.).

Фибраты

Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с фенофибратом были оценены в клинических исследованиях (см. раздел 4.8.). Безопасность и эффективность применения эзетимиба одновременно с другими фибратами не изучены. Фибраты могут повышать выделение холестерина (ХС) с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию ХС в желчи. Хотя значение этих данных для человека пока неизвестно, одновременное применение эзетимиба с фибратами (за исключением фенофибрата) до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется. Одновременный прием эзетимиба и фенофибрата или гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 и 1,7 раза соответственно, однако эти повышения не рассматриваются как клинически значимые.

Статины

При одновременном приеме эзетимиба с аторвастатином, ловастатином, правастатином, симвастатином, флувастатином и розувастатином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Непрямые антикоагулянты

Одновременное применение эзетимиба в дозе 10 мг 1 раз в сутки и варфарина не оказывало

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

значимого влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время в исследовании с участием 12 здоровых добровольцев. В пострегистрационном периоде были получены сообщения об увеличении МНО у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом. Данные пациенты также принимали другие лекарственные средства (см. раздел 4.4.).

Питавастатин + Эзетимиб

Ингибируют всасывание пищевого и билиарного холестерина. Одновременное применение питавастатина не оказывало влияния на плазменные концентрации эзетимиба или его глюкуронидного метаболита, и эзетимиб не оказывал влияния на плазменные концентрации питавастатина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение комбинации питавастатин + эзетимиб при беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Питавастатин

Применение питавастатина при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении питавастатином следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питавастатин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения питавастатина, лечение следует немедленно прекратить.

Эзетимиб

Препарат эзетимиба следует назначать беременным только в случае крайней необходимости. Нет доступных клинических данных о применении препарата эзетимиба во время беременности. В случае наступления беременности прием эзетимиба должен быть прекращен. Исследования на животных с введением эзетимиба не выявили прямых и опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития. При введении беременным крысам эзетимиба в комбинации с ловастатином, симвастатином, правастатином или аторвастатином тератогенных эффектов не наблюдалось. При введении беременным крольчихам с небольшой частотой наблюдались дефекты развития скелета у плода. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

одновременном применении препарата эзетимиба и статина необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Лактация

Применение комбинации питавастатин + эзетимиб в период лактации противопоказано (см. раздел 4.3.).

Питавастатин

Применение питавастатина в период грудного вскармливания противопоказано. Питавастатин выводится с молоком лактирующих крыс. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения питавастатина в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Эзетимиб

Препарат эзетимиб не следует использовать в период грудного вскармливания, в случае если потенциальная польза не превышает потенциальный риск для ребенка. Если применение препарата необходимо, пациентка должна прекратить кормление грудью. Исследования на крысах показали, что эзетимиб выделяется с грудным молоком. Данных о выделении эзетимиба с грудным молоком у женщин нет.

Фертильность

В настоящее время данные по влиянию питавастатина на фертильность отсутствуют.

Нет доступных данных клинических исследований о влиянии препаратов эзетимиба на фертильность человека. Эзетимиб не влиял на фертильность самцов или самок крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Комбинация питавастатин + эзетимиб оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Ввиду вероятности появления головокружения и сонливости при приеме питавастатина и эзетимиба, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Питавастатин

В контролируемых клинических исследованиях, при приеме рекомендованных доз, менее 4 % пациентов, получавших лечение питавастатином, было исключено из исследования, в связи с развитием нежелательных явлений. Самой часто сообщаемой нежелательной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

реакцией была миалгия.

Эзетимиб

В клинических исследованиях, в которых пациенты принимали препарат эзетимиба в дозе 10 мг в сутки в монотерапии, одновременно со статином или одновременно с фенофибратом, препарат эзетимиба показал хорошую переносимость. Нежелательные реакции обычно были легкими и преходящими.

Общая частота зарегистрированных нежелательных реакций была аналогичной для эзетимиба и плацебо. Кроме того, частота прекращения приема эзетимиба по причине нежелательных реакций была аналогична частоте прекращения приема плацебо.

Табличное резюме нежелательных реакций

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие нежелательные реакции: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, но <1/10), *нечасто* (≥1/1 000, но <1/100), *редко* (≥1/10 000, но <1/1 000), *очень редко* (<1/10 000), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	**Питавастатин**	**Эзетимиб**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нечасто:* анемия	*Частота неизвестна*: тромбоцитопения*
Нарушения со стороны иммунной системы		*Частота неизвестна:* реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, кожную сыпь и крапивницу*
Нарушения метаболизма и питания	*Нечасто:* анорексия	*Нечасто:* снижение аппетита[1]
Психические нарушения	*Часто:* нарушение сна (бессонница)	*Частота неизвестна:* депрессия*
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто:* головная боль *Нечасто:* головокружение, нарушение вкуса, сонливость, гипестезия# *Частота неизвестна:*	*Часто*: головная боль[2]. *Нечасто*: парестезии[2] *Частота неизвестна:* головокружение*, парестезия*, головная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	миастения гравис	боль*
Нарушения со стороны органа зрения	*Редко:* снижение остроты зрения *Частота неизвестна:* глазная миастения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	*Нечасто:* звон в ушах	
Нарушения со стороны сосудов		*Нечасто:* «приливы» крови к коже лица[1], повышение артериального давления[1]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		*Нечасто:* кашель[1]
Желудочно-кишечные нарушения	*Часто:* запор, диарея, диспепсия, тошнота *Нечасто:* боли в животе, сухость во рту, рвота *Редко:* глоссодиния, острый панкреатит, дискомфорт в животе[#]	*Часто:* боль в животе[1,3], диарея[1], метеоризм[1] *Нечасто*: диспепсия[1], гастроэзофагеальный рефлюкс[1], тошнота[1], сухость слизистой оболочки рта[2], гастрит[2] *Частота неизвестна:* боль в животе*, тошнота*, панкреатит*, запор*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нечасто:* повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ) *Редко:* холестатическая желтуха, нарушение функции печени[#], заболевание печени[#]	*Частота неизвестна:* повышение активности «печеночных» трансаминаз*, гепатит*, холелитиаз*, холецистит*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нечасто:* кожный зуд, сыпь *Редко:* крапивница, эритема *Частота неизвестна*: ангионевротический отек[#]	*Нечасто*: кожный зуд[2], кожная сыпь[2], крапивница[2] *Частота неизвестна:*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		мультиформная эритема*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	*Часто:* миалгия, артралгия *Нечасто:* мышечные спазмы *Редко*: миопатия#, рабдомиолиз# *Частота неизвестна*: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, волчаночноподобный синдром#	*Часто*: миалгия[2] *Нечасто:* артралгия[1], мышечные спазмы[1], боль в шее[1], боль в спине[2], мышечная слабость[2], боль в конечности[2] *Частота неизвестна:* повышение активности КФК*, миалгия*, миопатия/рабдомиолиз*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Нечасто:* поллакиурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	*Редко:* гинекомастия#	
Общие нарушения и реакции в месте введения	*Нечасто:* астения, недомогание, утомляемость, отек периферический	*Часто*: утомляемость[1]. *Нечасто*: боль в груди[1], боль[1], астения[2], периферические отеки[2] *Частота неизвестна:* астения*
Лабораторные и инструментальные данные		*Часто:* повышение активности АЛТ и/или АСТ[2] *Нечасто*: повышение активности АЛТ и/или АСТ[1], повышение активности КФК сыворотки крови[1], повышение активности гамма-глютамилтрансферазы[1], нарушение показателей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		функции печени[1]

[1] – нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях на фоне монотерапии эзетимибом
[2] – нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях на фоне приема эзетимиба одновременно со статином
[3] – нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях на фоне приема эзетимиба одновременно со фенофибратом
[#] – нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационных исследованиях
* – о данных нежелательных реакциях сообщалось в пострегистрационном периоде без указания причинно-следственной связи

Описание отдельных нежелательных реакций

Питавастатин

Лабораторные и инструментальные данные

В контролируемых клинических исследованиях после приема питавастатина наблюдалось увеличение активности креатинкиназы в 3 раза выше ВГН у 49 пациентов из 2 800 (1,8 %). Уровни превышения ВГН в 10 раз и более с сопутствующими мышечными симптомами отмечались редко и наблюдались только у одного пациента из 2406 пациентов, получавших 4 мг питавастатина (0,04 %) в программе клинических исследований.

Опыт пострегистрационного применения

В двухлетнем проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Японии, большинство из 20 000 включенных пациентов получали питавастатин в дозе 1 или 2 мг, но не 4 мг. У 10,4 % пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, в возникновении которых нельзя исключить причинную связь с приемом питавастатина, и 7,4 % пациентов прекратили лечение, в связи с развитием нежелательных явлений. Частота возникновения миалгии составляла 1,08 %. Большинство нежелательных явлений были легкими. На протяжении 2-х лет частота нежелательных явлений была выше у пациентов, имевших в анамнезе лекарственную аллергию (20,4 %) или заболевание печени или почек (13,5 %).

В постмаркетинговом исследовании были два сообщения о рабдомиолизе с необходимостью госпитализации (0,01 % пациентов).

Кроме того, имеются спонтанные сообщения об эффектах со стороны опорно-двигательного аппарата, включающие миалгию и миопатию у пациентов, лечившихся питавастатином во всех рекомендуемых дозах. Были также получены сообщения о рабдомиолизе с острой почечной недостаточностью и без нее, в том числе, о рабдомиолизе с летальным исходом.

Нежелательные явления при применении других статинов

- нарушение сна, включая кошмарные сновидения;
- потеря памяти;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- сексуальная дисфункция;
- депрессия;
- в исключительных случаях интерстициальное заболевание легких, особенно при долгосрочном лечении;
- сахарный диабет: частота возникновения зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м^2, повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе).

Эзетимиб

Лабораторные показатели

В клиническом исследовании с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота последовательных клинически значимых повышений (более чем в 3 раза выше ВГН) активности «печеночных» трансаминаз сыворотки крови составила 4,5 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 2,7 % в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом. Частота холецистэктомии составила 0,6 % в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7 % в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом (см. раздел 4.4.). Не наблюдалось повышения активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) ни в одной из групп лечения в данном исследовании.

В клинических исследованиях частота последовательных клинически значимых повышений активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (активность АЛТ и/или АСТ в 3 или более раз превышающая ВГН) была сопоставима при применении эзетимиба в монотерапии (0,5 %) и при приеме плацебо (0,3 %). При изучении безопасности комбинированной терапии частота клинически значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови составила 1,3 % у пациентов, принимавших эзетимиб одновременно со статином, и 0,4 % у пациентов, принимавших статин в монотерапии. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови обычно протекало бессимптомно, не сопровождалось развитием холестаза и возвращалось на исходный уровень как при продолжении лечения, так и после отмены препарата (см. раздел 4.4.).

Частота возникновения клинически значимого повышения активности КФК (в 10 и более раз выше ВГН) у пациентов, принимавших эзетимиб в монотерапии, была схожей с данным показателем у пациентов, принимавших плацебо или статин в монотерапии.

Прочие особые популяции

Эзетимиб

Пациенты с ишемической болезнью сердца

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В клиническом исследовании пациенты с ИБС принимали симвастатин + эзетимиб в дозе 40 мг + 10 мг или симвастатин в дозе 40 мг (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных реакций составила 10,6 % в группе пациентов, принимавших симвастатин + эзетимиб, и 10,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин.

Частота развития миопатии составила 0,2 % у пациентов, получавших эзетимиб + симвастатин, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших симвастатин, при этом миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или боль, сопровождающаяся повышением сывороточных показателей КК ≥ 10 раз ВГН или двумя последовательными повышениями КК ≥ 5 и <10 раз ВГН. Частота рабдомиолиза составляла 0,1 % для эзетимиба + симвастатина и 0,2 % для симвастатина, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или боль, сопровождающаяся повышением сывороточных показателей КК ≥ 10 раз ВГН с признаками поражения почек, ≥ 5 раз ВГН и <10 раз ВГН у пациентов при двух последовательных наблюдениях с признаками повреждения почек или КК ≥ 10 000 МЕ/л без признаков повреждения почек.

Частота последовательного повышения уровня трансаминаз (≥ 3 × ВГН) составляла 2,5 % для эзетимиба + симвастатина и 2,3 % для симвастатина (см. раздел 4.4.).

Нежелательные реакции, связанные с желчным пузырем, были зарегистрированы у 3,1 % по сравнению с 3,5 % пациентов, получавших эзетимиб + симвастатин и симвастатин, соответственно. Частота госпитализации по поводу холецистэктомии составила 1,5 % в обеих группах лечения.

Диагноз рака (определяемый как любое новое злокачественное новообразование) во время этого исследования составил 9,4 % против 9,5 %, соответственно.

Пациенты с хронической болезнью почек

В клиническом исследовании кардио- и нефропротективного действия с участием пациентов, принимавших комбинированный гиполипидемический препарат с фиксированными дозами эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг) 1 раз в сутки, и пациентов, принимавших плацебо, профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 4,9 года). В данном клиническом исследовании регистрировались только серьезные нежелательные реакции и прекращение приема препарата по причине развития нежелательных реакций. Частота прекращения приема препарата была сопоставима в обеих группах (10,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами лекарственного препарата эзетимиб и симвастатина, и 9,8 % в группе пациентов, принимавших плацебо). Частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2 % в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и 0,1 % в группе пациентов, принимавших плацебо. Последовательные повышения активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) наблюдались у 0,7 % пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами эзетимиба и симвастатина, и у 0,6 % пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.4.). В данном клиническом исследовании не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты таких нежелательных реакций, как злокачественные новообразования (9,4 % в группе пациентов, принимавших комбинированный препарат с фиксированными дозами препарата эзетимиба и симвастатина, и 9,5 % в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.rceth.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. Передозировка

Питавастатин

Лечение

Специфического лечения при передозировке нет. Необходимо провести симптоматическую терапию и поддерживающие мероприятия (при необходимости), контролировать активность КФК и функцию печени. Гемодиализ неэффективен.

Эзетимиб

Симптомы

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, большинство из которых не сопровождалось возникновением нежелательных реакций, а в случае их возникновения нежелательные реакции не были серьезными.

В клинических исследованиях, в которых эзетимиб назначался 15 здоровым добровольцам в дозе 50 мг в сутки в течение 14 дней, 18 пациентам с первичной гиперхолестеринемией в дозе 40 мг в сутки в течение 56 дней, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: С10ВА13.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Питавастатин

Питавастатин – конкурентный ингибитор ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзим А) редуктазы – фермента, катализирующего начальную стадию синтеза холестерина, – образование мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА. Поскольку превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту представляет собой начальную стадию синтеза холестерина, то применение питавастатина не вызывает накопления в организме потенциально токсичных стеролов. ГМГ-КоА метаболизируется до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах синтеза в организме. Доказана эффективность питавастатина в отношении снижения концентрации общего холестерина (ОХС) в плазме крови, ХС ЛПНП,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), ТГ и аполипопротеина B (Apo-B), а также повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина Al (Apo-Al) (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Реакция на дозу препарата у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (скорректированное среднее значение процентного изменения по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС ЛПНП	ОХС*	ХС ЛПВП	ТГ	Apo-B	Apo-A1
Плацебо	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 мг	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 мг	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 мг	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

* нескорректированное.

Эзетимиб

Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических средств, которые селективно ингибируют абсорбцию ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике. Эзетимиб эффективен при приеме внутрь.

Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот (смол), фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике холестерина и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

Клиническая эффективность и безопасность

Питавастатин

При лечении первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) дислипидемии, при назначении терапевтических доз, питавастатин достоверно снижал концентрацию ХС ЛПНП, ОХС, холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП), ТГ и Apo-B и повышал концентрацию ХС ЛПВП и Apo-A1. Уменьшалось соотношение ОХС/ХС ЛПВП и Apo-B/Apo-A1. При применении питавастатина в дозе 2 мг достигалось снижение концентрации ХС ЛПНП на 38–39 %, и на 44–45 % – при применении дозы 4 мг. В большинстве случаев, при назначении дозы 2 мг, достигался

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

целевой показатель лечения ХС ЛПНП по рекомендациям Европейского общества атеросклероза (EAS).

При лечении пациентов старшего возраста (≥ 65 лет) с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией при назначении питавастатина в дозе 1, 2 или 4 мг значения ХС ЛПНП уменьшались на 31 %, 39,0 % и 44,3 % соответственно. Целевой уровень, установленный EAS, был достигнут у 90 % пациентов.

При лечении пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией в сочетании с 2 или более факторами сердечно-сосудистого риска, или смешанной дислипидемией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, около 80 % пациентов достигали целевых показателей ХС ЛПНП. Уровень ХС ЛПНП в этих группах пациентов снижался на 44 % и 41 % соответственно.

Атеросклероз

При лечении пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования, назначение питавастатина в дозе 4 мг на протяжении 8 – 12 месяцев приводило к уменьшению объема коронарных бляшек приблизительно на 17 % и сопровождалось обратным развитием ремоделирования сосудистой стенки (от 113,0 до 105,4 мм^3).

Сахарный диабет

У пациентов с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе при назначении питавастатина в дозах 1 мг/сут или 2 мг/сут в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, впервые выявленный сахарный диабет развивался реже, чем у пациентов, не получавших гиполипидемическую терапию: 39,9 % против 45,7 % на протяжении периода 2,8 года, отношение рисков составило 0,82.

Данные мета-анализа безопасности питавастатина в отношении риска развития сахарного диабета продемонстрировали нейтральный эффект питавастатина в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета.

ВИЧ популяция

Влияние питавастатина и других статинов на уровень ХС ЛПНП у ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией снижено, или данное лечение сопоставимо с лечением пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, не имеющих ВИЧ.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших 4 мг питавастатина 1 раз в сутки уровень ХС ЛПНП снизился на 31 % через 12 недель и на 30 % через 52 недели терапии.

Эзетимиб

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В 2-недельном клиническом исследовании, в которое были включены 18 пациентов с гиперхолестеринемией, эзетимиб снижал абсорбцию ХС в кишечнике на 54 % по сравнению с плацебо. Ингибируя абсорбцию ХС в кишечнике, эзетимиб снижает поступление ХС в печень. Статины снижают синтез ХС в печени. При одновременном применении препараты этих двух групп обеспечивают дополнительное снижение концентрации ХС. Эзетимиб, принимаемый одновременно со статинами, снижает концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, Апо-В, ХС не-ЛПВП и ТГ, а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или статин, принимаемые в монотерапии. Одновременное применение эзетимиба с фенофибратом снижает концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, Апо-В, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией.

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации ОХС, ХС ЛПНП и Апо-В (главного белкового компонента ЛПНП) способствуют развитию атеросклероза. Кроме того, сниженная концентрация ХС ЛПВП также ассоциируется с развитием атеросклероза. Результаты эпидемиологических исследований показали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность находятся в прямой зависимости от концентраций ОХС и ХС ЛПНП и в обратной зависимости от концентрации ХС ЛПВП. Как и ЛПНП, липопротеины, богатые ХС и ТГ, включая ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты также могут способствовать развитию атеросклероза.

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания ХС была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал всасывание [^{14}C]-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов A и D.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Питавастатин

Питавастатин быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема препарата. Прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} питавастатина в плазме крови снижается на 43 % при совместном приеме с жирной пищей, но AUC остается неизменной. Неизмененный препарат подвергается кишечно-печеночной рециркуляции и хорошо абсорбируется из тощей и подвздошной кишки. Абсолютная биодоступность питавастатина составляет 51 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эзетимиб

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). C_{max} в плазме крови эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1 – 2 часа, эзетимиба – через 4 – 12 часов. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически нерастворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.

Прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влиял на биодоступность эзетимиба при приеме внутрь эзетимиба в виде таблеток по 10 мг.

Эзетимиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Питавастатин

Более 99 % питавастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Средний объем распределения составляет 133 л. Питавастатин активно проникает в гепатоциты при помощи транспортных белков OATP1B1 и OATP1B3. AUC варьирует в пределах 4-кратного увеличения от минимального до максимального значения. Питавастатин не является субстратом для P-gp.

Эзетимиб

Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7 % и 88 − 92 % соответственно.

Биотрансформация

Питавастатин

В плазме содержится в основном неизмененный питавастатин. Основным метаболитом является неактивный лактон, который образуется из конъюгата питавастатин глюкуронида эфирного типа с участием УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT1A3 и 2B7). CYP влияет на метаболизм питавастатина минимально. Изофермент CYP2C9 (и в меньшей степени изофермент CYP2C8) участвуют в метаболизме питавастатина до второстепенных метаболитов.

Эзетимиб

Метаболизм эзетимиба происходит главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10 – 20 % и 80 – 90 % соответственно от общей концентрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 часа.

Элиминация

Питавастатин

Питавастатин в неизмененном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается кишечно-печеночной рециркуляции, обеспечивающей его длительный эффект. Менее 5 % питавастатина выводится почками. Период полувыведения из плазмы варьирует от 5,7 часов (однократный прием) до 8,9 часов (в равновесном состоянии), среднее значение клиренса составляет 43,4 л/час после однократного приема внутрь.

Эзетимиб

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченного ^{14}C, в плазме крови было обнаружено 93 % суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего уровня радиоактивных продуктов. В течение 10 дней примерно 78 % принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11 % – через почки. Через 48 часов радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Почечная недостаточность

Питавастатин

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью и находящихся на гемодиализе, отмечалось увеличение AUC в 1,8 раз и в 1,7 раз, соответственно.

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (n = 8; КК не более 30 мл/мин/1,73 м^2) значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами (n = 9). Данный результат не является клинически значимым. Для пациентов с нарушением функции почек подбор дозы препарата не требуется. У пациента после трансплантации почки, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось в 12 раз.

Печеночная недостаточность

Питавастатин

У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд–Пью) AUC была в 1,6 раз выше, чем у здоровых добровольцев, в то время как у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) AUC была в 3,9 раз выше. При выраженном нарушении функции печени применение питавастатина противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эзетимиб

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение AUC суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью), чем у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании применения эзетимиба в дозе 10 мг в сутки с участием пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой степенью (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) печеночной недостаточности (см. раздел 4.4.).

Лица пожилого возраста

Питавастатин

При оценке фармакокинетики питавастатина у пожилых пациентов старше 65 лет AUC питавастатина была в 1,3 раза выше. Это не повлияло на эффективность или безопасность.

Эзетимиб

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых и более молодых пациентов, принимавших эзетимиб. Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется.

Другие особые группы

Пол

Питавастатин

Отмечено увеличение AUC у женщин по сравнению с мужчинами в 1,6 раз в исследовании здоровых добровольцев, что никак не сказывалось на эффективности и безопасности питавастатина.

Эзетимиб

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (менее 20 %), чем у мужчин. Степень снижения ХС ЛПНП и профиль безопасности одинаковы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб, поэтому для пациентов мужского или женского пола подбор дозы препарата не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Расовая принадлежность

Питавастатин

У здоровых добровольцев разной японской и европеоидной популяции с учетом возраста и массы тела различий в фармакокинетике питавастатина не выявлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отрио Плюс, 1 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Лактозы моногидрат

Гипролоза низкозамещенная

Натрия лаурилсульфат

Повидон К-30

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза-2910

Тальк

Макрогол-3350 (Е1521)

Титана диоксид (Е171)

или

Готовая пленочная оболочка белого цвета [гипромеллоза-2910, тальк, макрогол-3350 (Е1521), титана диоксид (Е171)].

Отрио Плюс, 2 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Лактозы моногидрат

Гипролоза низкозамещенная

Натрия лаурилсульфат

Повидон К-30

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза-2910

Тальк

Макрогол-3350 (Е1521)

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид красный (Е172)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

или

Готовая пленочная оболочка розового цвета [гипромеллоза-2910, тальк, макрогол-3350 (Е1521), титана диоксид (Е171), краситель железа оксид красный (Е172)].

Отрио Плюс, 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Лактозы моногидрат

Гипролоза низкозамещенная

Натрия лаурилсульфат

Повидон К-30

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза-2910

Тальк

Макрогол-3350 (Е1521)

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

или

Готовая пленочная оболочка желтого цвета [гипромеллоза-2910, тальк, макрогол-3350 (Е1521), титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172)].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка или флакон в пачке) для защиты от действия света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 8, 10 или 12 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала на основе фольги, кашированной с одной стороны пленкой полиамидной, с другой стороны пленкой поливинилхлоридной (ОПА/АЛ/ПВХ) или пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ), или пленки поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток во флакон для упаковки лекарственных средств из полиэтилена низкого давления, укупоренный крышкой навинчиваемой из полипропилена с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Флакон или 3 контурные ячейковые упаковки по 8, 10 или 12 таблеток, или 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь:

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03 (Российская Федерация), +375 29 895 15 88 (Республика Беларусь)

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.02.2026 № 1922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Отрио Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.