

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Супрозафен, 5 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Супрозафен, 10 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: розувастатин кальция + фенофибрат

Супрозафен, 5 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5,20 мг розувастатина кальция (5,00 мг в пересчете на розувастатин) и 145 мг фенофибрата микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, сахароза, натрия стеарилфумарат, докузат натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Супрозафен, 10 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10,40 мг розувастатина кальция (10,00 мг в пересчете на розувастатин) и 145 мг фенофибрата микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, сахароза, натрия стеарилфумарат, докузат натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Супрозафен, 5 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Супрозафен, 10 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Супрозафен показан к применению у взрослых пациентов, которым показан одновременный прием розувастатина и фенофибрата в соответствующих дозах, при наличии следующих дислипидемий:

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, снижение массы тела, физические упражнения) оказываются

недостаточными.

- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.

Лекарственный препарат Супрозафен не должен применяться для стартовой терапии у пациентов, ранее не получавших гиполипидемические лекарственные средства.

4.2. Режим дозирования и способ применения

До начала терапии препаратом Супрозафен пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

Препарат Супрозафен принимают по 1 таблетке один раз в сутки. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата Супрозафен составляет 5 мг + 145 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена через 4 недели до максимальной дозы 10 мг + 145 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, у которых адекватный контроль дислипидемии ранее был достигнут при одновременном приеме розувастатина в дозе 5 или 10 мг в сутки с фенофибратом, могут продолжить прием препарата Супрозафен в соответствующих дозах. Пациенты, ранее принимавшие по одной капсуле фенофибрата микронизированного 200 мг в сутки или по одной таблетке фенофибрата микронизированного 145 мг в сутки, могут перейти на прием препарата Супрозафен без дополнительной корректировки дозы фенофибрата.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] ≥ 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Препарат Супрозафен следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (см. раздел 4.4.). У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин) применение препарата Супрозафен противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Супрозафен противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью / 10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью), включая пациентов с билиарным циррозом и персистирующим нарушением функции печени неясной этиологии (см. раздел 4.3.).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов разных этнических групп отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и

китайцев. Надо учитывать этот факт при назначении препарата Супрозафен данным группам пациентов. Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов монголоидной расы – 5 мг.

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLC01B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA было увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLC01B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC. Для носителей генотипов с.521CC или с.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1, полипептидом транспорта органических анионов, участвующим в захвате статинов гепатоцитами, и BCRP, эффлюксным транспортером). При одновременном применении препарата Супрозафен с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеаз вируса иммунодефицита человека [ВИЧ], включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз (см. разделы 4.4. и 4.5.). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата Супрозафен. Если же применение вышеуказанных препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Супрозафен и рассмотреть возможность снижения его дозы.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Супрозафен у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Препарат Супрозафен противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Препарат Супрозафен принимают внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам (розувастатину и фенофибрату) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции печени: класс С по классификации Чайлд-Пью (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью), включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии;
- Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (> 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [ВГН]);
- Тяжелое и умеренное нарушение функции почек ($КК < 60$ мл/мин);
- Миопатия;

- Предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- Миотоксичность на фоне применения ингибиторов гидроксиметилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или фибратов в анамнезе;
- Наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном;
- Заболевания желчного пузыря в анамнезе;
- Хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией;
- Одновременный прием лекарственного препарата Супрозафен и циклоспорина, других фибратов (фенофибрат, гемфиброзил, безафибрат) или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, аторвастатин, симвастатин, розувастатин и т.д.);
- У женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- Детский возраст до 18 лет (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Супрозафен следует принимать с осторожностью при наличии почечной недостаточности легкой степени тяжести, состояний, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, в возрасте старше 65 лет, при расовой принадлежности (азиатская раса), заболевании печени в анамнезе, сепсисе, артериальной гипотензии, обширных хирургических вмешательствах, травмах, тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях или неконтролируемых судорожных припадках.

Перед назначением препарата Супрозафен следует провести лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии, например, при неконтролируемом сахарном диабете 2 типа, гипотиреозе, нефротическом синдроме, диспротеинемии, обструктивных заболеваниях печени, последствиях медикаментозной терапии, алкоголизме.

У пациентов с гиперлипидемией, принимающих эстрогены или гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, необходимо выяснить, имеет ли гиперхолестеринемия первичную или вторичную природу. В таких случаях повышение концентрации липидов может быть вызвано приемом эстрогенов.

Розувастатин

Почечные эффекты

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек.

Определение активности креатинфосфокиназы: определение активности креатинфосфокиназы (КФК) не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных

причин увеличения, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае исходного уровня КФК в 5 раз выше, чем ВГН, через 5–7 дней провести повторное измерение. Не начинать терапию при повторном подтверждении уровня КФК выше > 5 раз по сравнению с ВГН.

До начала терапии: при назначении препарата Супрозафен, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность, необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии: следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определить КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (> 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Супрозафен или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами. Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Супрозафен и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Супрозафен и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах.

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Супрозафен следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Печень: рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала. Прием розувастатина прекратить или уменьшить дозу, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН. У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома

терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения розувастатином.

Особые популяции, этнические группы: в ходе фармакокинетических исследований у пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европеоидов.

Ингибиторы протеаз: не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протеаз.

Интерстициальное заболевание легких: при применении статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявления заболевания: одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение веса и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа: при концентрации глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатина ассоциировался с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Фенофибрат

Функция печени: при приеме фенофибрата и других препаратов, снижающих концентрацию липидов, у некоторых пациентов описано повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев такое повышение было временным, незначительным и бессимптомным. Рекомендуется контролировать активность трансаминаз (аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспартатаминотрансферазы [АСТ]) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ > 3 раза по сравнению с ВГН прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат.

Панкреатит: описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. Возможными причинами панкреатита в этих случаях были: недостаточная эффективность препарата у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, прямое воздействие препарата, а также вторичные явления, связанные с наличием камней или образованием осадка в желчных протоках, сопровождающихся непроходимостью общего желчного протока.

Мышцы: при приеме фенофибрата и других гиполипидемических препаратов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая миалгии, миопатии и очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и нарушений функции почек в анамнезе. Совместное назначение фенофибрата и розувастатина допустимо только при отсутствии заболевания мышц в анамнезе и в условиях пристального контроля, направленного на выявление признаков развития токсического влияния на мышцы. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН). В этих случаях лечение препаратом Супрозафен необходимо прекратить.

Почечная функция: при повышении концентрации креатинина > 50 % выше ВГН лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3

месяца и периодически в течение дальнейшего лечения.

Гематологические нарушения: после начала терапии фенофибратом наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение числа лейкоцитов. При длительном применении значения данных показателей стабилизируются. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получавших фенофибрат. В первые двенадцать месяцев с момента начала терапии препаратом Супрозафен рекомендуется периодический контроль уровня эритроцитов и лейкоцитов.

Гиперчувствительность немедленного типа: в ходе пострегистрационного применения фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения анафилаксии и ангионевротического отека. В некоторых случаях подобные реакции представляли собой угрозу для жизни пациента и требовали проведения неотложной терапии. В случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение препарата.

Гиперчувствительность замедленного типа: в ходе пострегистрационного применения фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения серьезных нежелательных реакций на лекарственный препарат со стороны кожи, включавших в себя синдром Стивенса-Джонса, токсический эпидермальный некролиз, а также лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Такие реакции развивались в течение от нескольких дней до нескольких недель с момента начала терапии фенофибратом. Случаи возникновения DRESS-синдрома сопровождалась кожными реакциями (сыпь или эксфолиативный дерматит), и сочетанием эозинофилии и лихорадочного состояния с вовлечением в процесс почечной, печеночной или дыхательной систем. При подозрении на серьезные нежелательные реакции со стороны кожи необходимо прекратить прием и проводить специфическое лечение.

Парадоксальное снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП): в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении описаны случаи выраженного снижения уровня ЛВП (< 2 мг/дл) после начала терапии фибратами у пациентов с сахарным диабетом и без диабета. Снижение ЛВП сопровождалось снижением содержания аполипопротеина AI. Такое снижение обычно развивалось в период от 2-х недель до нескольких лет после начала применения фибратов. Содержание ЛВП оставалось низким до тех пор, пока продолжалась терапия фибратом. После прекращения терапии фибратом отмечался быстрый и устойчивый ответ.

Клиническое значение такого снижения содержания ЛВП не установлено. Рекомендуется контролировать уровень содержания ЛВП в течение нескольких месяцев после начала терапии фибратом. При выраженном снижении содержания ЛВП следует отменить препарат и контролировать содержание ЛВП до возвращения к исходным значениям. Повторно назначать препарат Супрозафен таким пациентам не следует.

Вспомогательные вещества

Препарат Супрозафен содержит лактозы моногидрат и сахарозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость фруктозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы, дефицит сахаразы-изомальтазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и другие фибраты: при приеме фенофибрата одновременно со статинами (правастатин, симвастатин, аторвастатин) или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышцы. Однако, одновременное применение фенофибрата (67 мг 3 раза в сутки) и розувастатина (10 мг 1 раз в сутки) в течение 7 дней не приводило к клинически значимому изменению концентрации обоих действующих веществ в плазме крови.

Розувастатин

Влияние применения других препаратов на метаболизм розувастатина

Антациды: совместное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Эффект выражен слабее, если антациды принять через 2 часа после розувастатина. Клиническое значение взаимодействия не изучалось.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации и AUC розувастатина в плазме крови. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии.

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, как OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение ингибиторов этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. Табл. 1; разделы 4.2. и 4.4.).

Ингибиторы протеазы ВИЧ: точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный приём ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Табл. 1).

Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и максимальной концентрации (C_{max}) розувастатина соответственно. Одновременное применение препарата Супрозафен и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы препарата Супрозафен на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. Табл. 1).

Изоферменты цитохрома P450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450 (CYP). Розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не

ожидаются взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

Фузидовая кислота: исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо динамическое наблюдение пациентов. При необходимости возможно временное прекращение приема розувастатина.

Циклоспорин: при совместном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев (см. Табл. 1). Розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременный прием препарата Супрозафен и циклоспорина противопоказан.

Эзетимиб: совместное применение розувастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Табл. 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Эритромицин: совместное применение розувастатина и эритромицина приводило к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и максимальной концентрации (C_{max}) – на 30 %. Взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника при приеме эритромицина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. Табл. 1): дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с розувастатином. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина ¹
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг – 100 мг – 100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сут., 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 мес.	10 мг 1 раз в сутки, 10	Увеличение в 7,1 раза

Режим сопутствующей терапии	Режим приема	Изменение AUC
	розувастатина	розувастатина ¹
	дней	
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Роксадустат 200 мг 4 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 раза
Симепревир 152 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раз в сутки	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаседениб 100 мг 1 раз в сутки, 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 раза в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут.	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Тафамидис 61 мг 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки с третьего по девятый дни	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза ²
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза ²
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

¹ – Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между

показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

² – Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с розувастатином в разных дозах, в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

Влияние применения розувастатина на метаболизм других препаратов

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывали клинически значимого эффекта на экспозицию розувастатина при их совместном применении: алеглитазар 0,3 мг, 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней; фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней.

Антагонисты витамина К: начало терапии розувастатином или увеличение дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данных препаратов. Подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фенофибрат

Изоферменты цитохрома P450: исследования микросом из печени человека *in vitro* показали, что фенофибрат и фенофибровая кислота не являются ингибиторами следующих изоферментов цитохрома P450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, CYP1A2. В терапевтических концентрациях эти соединения являются слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9.

Пациенты, применяющие фенофибрат одновременно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19 и CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов.

Пероральные антикоагулянты: фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. В начале лечения препаратом Супрозафен рекомендуется снизить дозу антикоагулянта приблизительно на треть с последующим постепенным подбором дозы. Подбор дозы рекомендуется проводить под контролем МНО.

Производные тиазолидиндиона (глитазоны): при одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения

концентрации ЛВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации ЛВП, и, в случае выраженного снижения концентрации ЛВП, препараты отменить.

Секвестранты желчных кислот: абсорбция фибратов уменьшается колестирамином.

Циклоспорин: описано несколько случаев тяжелого обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином.

Эзетемиб: в фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с фенофибратом концентрация общего эзетемива увеличивалась примерно в 1,5 раза. Повышение расценено как клинически незначимое. Эффективность и безопасность фенофибрата при совместном приеме с эзетемибом изучена в клиническом исследовании.

Эстрогены: эстрогены могут привести к повышению уровня липидов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Прием Супрозафена противопоказан при беременности и в период лактации. Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно.

Беременность

Данные о применении фенофибрата у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных. В исследованиях на животных были получены ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата Супрозафен должен быть прекращен немедленно.

Лактация

Сведения о проникновении розувастатина в грудное молоко человека отсутствуют. Данных о проникновении фенофибрата и/или его метаболитов в грудное молоко человека недостаточно. Не исключен риск для новорожденных детей.

Препарат Супрозафен противопоказан в период грудного вскармливания. Розувастатин выделяется с молоком крыс. (см. раздел 4.3.). В период лечения препаратом Супрозафен грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у людей отсутствуют.

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

Препарат Супрозафен оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией (риск развития головокружения).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные лекарственные реакции (НЛР), возникавшие при применении препарата в клинических исследованиях с указанием частоты их возникновения. НЛР сгруппированы на основании системно-органных классов (СОК).

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции

Системно-органый класс	Нежелательная реакция	Частота	
		Розувастатин	Фенофибрат
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение гемоглобина и лейкоцитов	-	Редко
	Тромбоцитопения	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек	Редко	Редко
Эндокринные нарушения	Сахарный диабет 2 типа	Часто*	-
Психические нарушения	Депрессия	Частота неизвестна	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто	Нечасто
	Головокружение	Часто	-
	Потеря или снижение памяти	Очень редко	
	Полинейропатия	Очень редко	
	Периферическая нейропатия, нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары)	Частота неизвестна	
	Утомляемость	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Миастения гравис	Частота неизвестна	-
	Глазная миастения	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Тромбоэмболия (тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей)	-	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Частота неизвестна	-
	Одышка	Частота неизвестна	
	Интерстициальное заболевание легких	Частота неизвестна	Частота неизвестна

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота	Частота
		Розувастатин	Фенофибрат
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто	Часто
	Рвота	-	Часто
	Диарея	Частота неизвестна	Часто
	Метеоризм	-	Часто
	Тошнота	Часто	Часто
	Запор	Часто	-
	Панкреатит	Редко	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности сывороточных трансаминаз	Редко	Часто
	Холелитиаз	-	Нечасто
	Осложнения холелитиаза (например, холецистит, холангит, желчная колика)	-	Частота неизвестна
	Гепатит	Очень редко	Редко
	Желтуха	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожные реакции гиперчувствительности (например, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница)	Нечасто	Нечасто
	Алоpecia	-	Редко
	Реакции фоточувствительности	-	Редко
	Синдром Стивенса Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), лихеноидная лекарственная сыпь	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Тяжелые кожные реакции, в том числе мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Рабдомиолиз	Редко	Частота неизвестна
	Миалгия	Часто	Нечасто
	Артралгия	Очень редко	-
	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	Частота неизвестна	-
	Миопатия (включая миозит)	Редко	Нечасто
	Волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы	Редко	-
	Мышечная слабость	-	Нечасто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота	
		Розувастатин	Фенофибрат
	Спазм мышц	-	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Гематурия	Очень редко	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	-	Нечасто
	Гинекомастия	Очень редко	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астенический синдром	Часто	
	Отек	Частота неизвестна	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня гомоцистеина крови	-	Очень часто
	Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	-	Нечасто
	Повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови	-	Редко

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

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития нежелательных реакций при применении розувастатина зависит от дозы.

При приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о нежелательных реакциях: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение уровня гликозилированного гемоглобина.

Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел 4.4.).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: у пациентов, получавших розувастатин, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих 10–20 мг препарата, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг препарата. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Обзор результатов клинических исследований и пострегистрационного опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия, и результаты клинических исследований показывают, что данное явление возникает редко.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: при применении розувастатина во всех дозировках, в особенности при приеме доз выше 20 мг, сообщалось о воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без неё.

Дозозависимое повышение активности КФК наблюдалось у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. При повышении активности КФК (> 5 раз по сравнению с ВГН) терапию следует приостановить (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (в том числе розувастатина) наблюдалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови у небольшого числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные и инструментальные данные: при приеме розувастатина отмечались изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции цитовидной железы.

Сообщения 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Республиканское Государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Телефон: +7 7172 235-135

E-mail: pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»

Телефон: +375 17 242-00-29

E-mail: rcpl@rceth.by

Сайт: https://rceth.by

4.9. Передозировка

Информация о передозировке для лекарственного препарата Супрозафен отсутствует.

Розувастатин

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Специфического лечения при передозировке нет. Специфический антидот неизвестен. Рекомендуются симптоматическое лечение, мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем, контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

Фенофибрат

Есть единичные сообщения о передозировке, о симптомах не сообщалось. Специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и при необходимости поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства в комбинациях; комбинации различных гиполипидемических средств

Код АТХ: C10BA09

Механизм действия

Супрозафен, комбинированный препарат, содержащий два гиполипидемических средства: розувастатин – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и фенофибрат – фибрат. Действие препарата обусловлено входящими в его состав компонентами.

Розувастатин

Селективный, конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина.

Фенофибрат

Производное фиброевой кислоты. Активирует альфа-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (РАПП-альфа).

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин

Основной мишенью действия является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛНП, что приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), уменьшая общее количество ЛНП и ЛОНП. Снижает повышенные концентрации холестерина ЛНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина ЛВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), холестерина неЛВП, холестерина ЛОНП, ТГ-ЛОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение холестерина ЛНП/холестерина ЛВП, общий холестерин/холестерина ЛВП и холестерин неЛВП/холестерина ЛВП и соотношение АпоВ/АпоА-I. Терапевтический эффект развивается в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4

Таблица 4. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациент ов	ТГ	ХС- ЛНП	Общий ХС	ХС- ЛПВП	ХС- неЛПВ П	ХС- ЛПОН П	ТГ- ЛПОН П
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
5 мг	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39

Фенофибрат

Активируя РАПП-альфа, усиливает липолиз и выведение из плазмы крови атерогенных липопротеидов с высокой концентрацией триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза апопротеина СIII. Активация РАПП-альфа также приводит к усилению синтеза апопротеинов AI и AII.

Описанные выше эффекты на липопротеиды приводят к уменьшению концентрации фракции ЛНП и ЛОНП, содержащей апопротеин В, и увеличению концентрации фракции ЛВП, содержащей апопротеины AI и AII.

Также за счет коррекции синтеза и катаболизма ЛОНП фенофибрат повышает клиренс ЛНП и снижает концентрацию малых плотных частиц ЛНП, характерных для пациентов с атерогенным фенотипом липидов, частым при риске ишемической болезни сердца.

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20–25 % и триглицеридов на 40–55 % и повышает концентрацию холестерина ЛВП на 10–30 %. У пациентов с гиперхолестеринемией, у которых концентрация ЛПНП-холестерина снижается на 20–35 %, применение фенофибрата приводило к снижению соотношений: «общий холестерин/ЛПВП-холестерин», «ЛПНП-холестерин/ЛПВП-холестерин» и «Апо В/Апо AI», или к снижению уровня не-ЛПВП-холестерина, являющихся маркерами атерогенного риска.

Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию холестерина ЛНП и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипидотеинемиию, например, при сахарном диабете 2-го типа.

Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии (3,6 % по сравнению с 5,2 %, $P=0,0003$) в исследовании FIELD.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Розувастатин

Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Фенофибрат

Исходный фенофибрат в плазме крови не обнаруживается. Основным плазменным метаболитом является фенофибровая кислота. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 ч после приема внутрь. При длительном применении концентрация в плазме крови остается стабильной независимо от индивидуальных особенностей пациента. Максимальная концентрация в плазме крови не зависит от времени приема пищи, поэтому фенофибрат можно принимать в любое время независимо от приема пищи.

Распределение

Розувастатин

Метаболизируется преимущественно печенью. Объем распределения составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Фенофибрат

Фенофибровая кислота прочно связывается с альбумином плазмы крови (более 99 %).

Биотрансформация

Розувастатин

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Фенофибрат

После приема внутрь фенофибрат быстро гидролизруется эстеразами. В плазме крови обнаруживается только основной активный метаболит фенофибрата – фенофибровая кислота. Фенофибрат не является субстратом для изофермента CYP3A4 и не принимает участия в микросомальном метаболизме.

Элиминация

Розувастатин

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Фенофибрат

Период полувыведения фенофибровой кислоты – около 20 ч. Выводится почками в виде фенофибровой кислоты и конъюгата глюкуронида. В течение 6 дней фенофибрат выводится практически полностью. Общий клиренс фенофибровой кислоты, определяемый у пожилых пациентов, не изменяется. Препарат не кумулирует после однократного приема и при длительном применении. При гемодиализе не выводится.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пол и возраст клинически значимо не влияют на фармакокинетику розувастатина. Воздействие фенофибровой кислоты не зависит от возраста. Ввиду того, что распространенность нарушений функции почек среди пациентов пожилого возраста выше, необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов при применении препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью ($КК < 30$ мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек скорость клиренса фенофибровой кислоты значительно снижается, в связи с чем соединение может аккумулироваться при многократном приеме препарата. У пациентов с умеренным нарушением функции почек ($КК$ от 30 до 60 мл/мин) клиренс и объем распределения при пероральном приеме фенофибровой кислоты увеличиваются по сравнению со здоровыми добровольцами (2,1 л/ч и 95 л в сравнении с 1,1 л/ч и 30 л, соответственно).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Фармакокинетические исследования фенофибрата у пациентов с нарушениями функции печени не проводились.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у пациентов азиатской национальности (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) в сравнении с европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза.

Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

5.3 Данные доклинической безопасности

Розувастатин

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном введении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь, у собак, но не у обезьян. Кроме того, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, веса помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Супрозафен, 5 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Первый слой таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат

Кросповидон

Макрогол-6000

Натрия стеарилфумарат

Второй слой таблетки

Гипромеллоза

Докузат натрия

Лактозы моногидрат

Натрия лаурилсульфат

Сахароза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон

Натрия стеарилфумарат

Смесь для покрытия пленочной оболочкой розового цвета

[Поливиниловый спирт

Тальк

Титана диоксид (E171)

Глицерил монокаприлокапрат

Натрия лаурилсульфат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)]

Супрозафен, 10 мг + 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Первый слой таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат

Кросповидон

Макрогол-6000

Натрия стеарилфумарат

Второй слой таблетки

Гипромеллоза

Докузат натрия

Лактозы моногидрат

Натрия лаурилсульфат

Сахароза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон

Натрия стеарилфумарат

Смесь для покрытия пленочной оболочкой коричневого цвета

[Поливиниловый спирт

Тальк

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Глицерил монокаприлокапрат

Натрия лаурилсульфат

Краситель железа оксид черный (E172)]

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной ПВХ/АЛ/ПА и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Эбботт Продактс Оперейшнз ЭйДжи

4123, Альшвиль, Хегенхаймерматтвег, 127

Телефон: + 41 61 487 0200

Факс: + 41 61 487 0299

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1

Тел.: + 7 (495) 258-42-80

Факс: + 7 (495) 258-42-81

E-mail: abbott-russia@abbott.com

Республика Казахстан

ТОО «Абботт Казахстан»

050060, г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90

Тел.: +7 (727) 244-75-44

E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская конфедерация) в Республике Беларусь

220073, г. Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503

Тел.: +375 17 259 12 95

E-mail: pv.cis@abbott.com

Также сообщить в Абботт о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 18.05.2022.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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