

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

Розулип, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розулип, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розулип, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин

Розулип, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг розувастатина (в виде розувастатина цинка).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 60,6 мг (см. раздел 4.4).

Розулип, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг розувастатина (в виде розувастатина цинка).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 121,2 мг (см. раздел 4.4).

Розулип, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг розувастатина (в виде розувастатина цинка).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 242,4 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1 (также см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розулип, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой Е на одной стороне таблетки и номера 591 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Розулип, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой Е на одной стороне таблетки и номера 592 на другой стороне таблетки, без или почти без запаха.

Розулип, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой Е и номера 593 на одной стороне таблетки, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала терапии препаратом Розулип пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Розулип 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией ХС и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел 5.1).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приёме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел 4.8) увеличение дозы до 40 мг

может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел 4.4). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин.) применение препарата Розулип противопоказано.

Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с нарушениями функции почек средней степени тяжести (КК <30-60 мл/мин.) (см. разделы 4.4 и 5.1). Пациентам с нарушениями функции почек средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Розулип противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев (см. раздел 4.4).

Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розулип данным группам пациентов. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел 4.3).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) C.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 C.521TT и ABCG2 C.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или C.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розулип составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел 4.3). При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел 4.3).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розулип с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4 и 4.5). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розулип. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розулип. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розулип и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5).

Дети

Эффективность и безопасность у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Опыт применения розувастатина в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять препарат розувастатин у детей до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

Для препарата Розулип в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- гиперчувствительность к розувастатину или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН));
- нарушения функции почек тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием софосбувира/велпатасвира/воксилапревира
- одновременный прием циклоспорина (для препарата в суточной дозе 10 мг и 20 мг);

- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие адекватных методов контрацепции
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений.

Для препарата Розулип в суточной дозе 40 мг:

- гиперчувствительность к розувастатину или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1
- одновременный приём циклоспорина
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин)
 - гипотиреоз
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний
 - миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе
 - чрезмерное употребление алкоголя
 - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина
 - одновременный приём фибратов
 - пациентам монголоидной расы

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Для препарата Розулип в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное применение с фибратами (см. раздел 5.2); заболевания печени в анамнезе, сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Розулип в суточной дозе 40 мг

Нарушение функции почек легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные или опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует (см. разделы 5.1 и 4.4)

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять розувастатин у детей до 18 лет.

Особые указания

Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи

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

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

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

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. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

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 Розулип следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (более чем в 5 раз превышает ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (более чем в 5 раз превышает ВГН).

До начала терапии

При назначении препарата Розулип, также, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность (см. раздел 4.4), 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 спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз превышает ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена не >5 х ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розулип 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 иммуно-опосредованной 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/сут.), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розулип и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении

препарата Розулип и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Противопоказан прием препарата Розулип в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы 4.3 и 4.5).

Через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Функция печени

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Розулип следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза и более раз превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розулип.

Особые группы пациентов

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европейцев (см. разделы 4.2 и 5.2).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел 4.5).

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициальной болезни легких (см. раздел 4.8). Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, полным дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние одновременного применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин, является субстратом для определенных белков-транспортёров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1 и разделы 4.2 и 4.4).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Препарат Розулип противопоказан пациентам, одновременно применяющим циклоспорин (см. раздел 4.3) Одновременное применение этих лекарственных средств не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 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 $C_{\max}$ розувастатина, соответственно. Одновременное применение препарата розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2, 4.4 и таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза $C_{\max}$ и AUC розувастатина (см. раздел 4.4).

Основываясь на данных специфических исследований по изучению взаимодействия, 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 (см. раздел 4.4). Прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы 4.3, 4.4). Такие пациенты должны начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое

взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Антациды: одновременное применение розувастатина и антацида в форме суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксид, приводило к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило к уменьшению AUC розувастатина на 20% и $C_{\max}$ розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

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

Тикагрелор

Тикагрелор может влиять на выведение розувастатина почками, повышая риск накопления розувастатина. Несмотря на то, что точный механизм этого неизвестен, в некоторых случаях совместное применение тикагрелора и розувастатина приводило к нарушению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу препарата Розулип следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розулип должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розулип 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 препарата Розулип при одновременном применении с ритонавиром/атазанавиром составляет 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза), с гемфиброзилом - 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза).

Коррекция начальной дозы препарата Розулип не требуется, если ожидается увеличение экспозиции менее чем 2 раза, однако, при увеличении дозы препарата Розулип выше 20 мг следует соблюдать осторожность.

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

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC ¹ розувастатина
Двукратное увеличение AUC розувастатина или более		
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 сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сут., 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг, 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	2,7 раза ↑
Омбитасвир 25 мг /паритапревир 150 мг /ритонавир 100 мг 1 раз в сутки /дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	2,6 раза ↑
<u>Терифлуномид</u>	<u>Нет данных</u>	<u>Увеличение в 2,5 раза</u>
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	2.3 раза ↑**
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг, 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг одновременно	2,2 раза ↑
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 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 по 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут.	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Увеличение экспозиции розувастатина менее чем в 2 раза		

Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC ¹
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Снижение AUC розувастатина		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC ¹ розувастатина
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20%
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

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.

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

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывают 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; фосампренвир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней; рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней.

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К (АВК):

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или увеличение дозы препарата Розулип у пациентов, одновременно получающих АВК (например, варфарин или другие противосвертывающие средства кумаринового ряда), может

привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы препарата Розулип 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 препарата Розулип и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данных препаратов. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные препараты

Дигоксин: на основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота: исследования лекарственного взаимодействия розувастатина с фузидовой кислотой не проводились. При одновременном проведении системной терапии фузидовой кислотой и статинами может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим, или и тем, и другим) пока не изучен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе, с летальным исходом) у пациентов, применявших данную комбинацию.

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение препаратом Розулип следует прекратить на период приема фузидовой кислоты (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Розулип противопоказан при беременности и в период лактации.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку ХС и другие продукты биосинтеза ХС важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Лактация

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы, однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, препарат Розулип не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией (во время терапии может возникать головокружение).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме препарата Розулип, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых клинических исследованиях менее 4% пациентов, получавших розувастатин, досрочно завершили участие в исследовании в связи с нежелательными реакциями.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 представлен профиль нежелательных реакций розувастатина по данным клинических исследований и применения в пострегистрационном периоде; нежелательные реакции сгруппированы по категориям частоты и классам систем органов.

Частота возникновения нежелательных явлений представлена следующим образом: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя определить на основании имеющихся данных).

В каждой из групп по частоте нежелательные эффекты приводятся в порядке снижения степени тяжести.

Таблица 2. Нежелательные реакции по данным клинических исследований и применения в пострегистрационном периоде

Классы системы органов, MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения		

Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек		
Эндокринные нарушения	Сахарный диабет ¹				
Психические нарушения					Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение			Полинейропатия потеря памяти	Периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары), миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения					Глазная миастения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					Кашель, одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Запор, тошнота, боль в животе		Панкреатит		Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности печеноч-	Желтуха, гепатит	

			ных транс- аминаз		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд, кожная сыпь, крапивница			Синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миозит) рабдомиолиз, волчаночно-подобный синдром, разрыв мышцы	Артралгия	Тендинопатии иногда осложненные разрывом сухожилия, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Гинекомастия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения				Отек

¹ Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак >5,6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек

У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих 10–20 мг препарата, и приблизительно у 3% пациентов, получающих 40 мг препарата. Незначительное изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. 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 скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приёме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности КФК наблюдалось у пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапия должна быть прекращена (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны печени

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, у небольшого числа пациентов, применявших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и кратковременным.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных явлениях: Сексуальная дисфункция.

Сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препарата (см. раздел «Особые указания»).

Частота сообщений о случаях рабдомиолиза, серьёзных нарушений со стороны почек и серьёзных нарушений со стороны печени (преимущественно связанных с повышением активности «печёночных» трансаминаз) была выше на фоне приема дозы 40 мг.

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Армения

«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60)83-00-73, (+374 10)23-08-96, (+374 10)23-16-82

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9 Передозировка

Симптомы

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение

Специфического лечения при передозировке розувастатина не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия,

направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и активности КФК.

Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство; ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: C10AA07

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, предшественник ХС. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез ХС и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС липопротеинов невысокой плотности (ХС-нелПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. таблицы 3 и 4), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип Па и Пб по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5

40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0
-------	----	-----	-----	----	-----	-----	-----	---

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

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-не ЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по классификации Фредриксона (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20–80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22%.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 4).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. раздел 4.4).

В исследовании МЕТЕОР с участием 984 пациентов в возрасте 45 - 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине

комплекса «интима- медиа» сонных артерий - ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа».

Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал от -0,0196 до - 0,0093; $p < 0,001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12%/год (недостойное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12%/год ($p < 0,001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование МЕТЕОР проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0,001$) со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48% комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95% доверительный интервал 0,40–0,68, $p < 0,001$), уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95% доверительный интервал 0,30–0,70) и на 48% - фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20% в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95% доверительный интервал 0,67–0,97, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение

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

Биотрансформация

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП.

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами 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-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин 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.

Элиминация

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. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. 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 ХС, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность (нелинейность)

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; 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.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин.) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина 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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и менее по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза по сравнению с пациентами с меньшим количеством баллов. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лудипресс [лактозы моногидрат (93 %),
повидон (3,5 %),
кросповидон (3,5 %)]
кросповидон
магния стеарат

Оболочка

Опадрай II белый 85F 18422 [поливиниловый спирт (40 %)
титана диоксид (25 %)
макрогол 3350 (20,2 %)
тальк (14,8 %)]

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 30 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 2, 4, 8 или 12 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури 30–38

Телефон: (+36–1) 803–5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г.

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33.

Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А.

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52.

Факс: (017) 227-35-53.

Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж.

Телефон: +374-10-574686.

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001807)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13.02.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

V_0003