

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Роксера, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксера, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксера, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксера, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксера, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксера, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

Роксера, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,21 мг розувастатина кальция, эквивалентно 5 мг розувастатина.

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

Роксера, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10,42 мг розувастатина кальция, эквивалентно 10 мг розувастатина.

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

Роксера, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15,62 мг розувастатина кальция, эквивалентно 15 мг розувастатина.

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

Роксера, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20,83 мг розувастатина кальция, эквивалентно 20 мг розувастатина.

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

Роксера, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 31,25 мг розувастатина кальция, эквивалентно 30 мг розувастатина.

Роксера, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 41,66 мг розувастатина кальция, эквивалентно 40 мг розувастатина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Роксера, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской и гравировкой «5», нанесенной на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

Роксера, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской и гравировкой «10», нанесенной на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

Роксера, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской и гравировкой «15», нанесенной на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

Роксера, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

Роксера, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые с закругленными концами, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Роксера, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые с закругленными концами, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Роксера 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-аферез)) 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 плазменной 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 плазменная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая плазменная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

До начала терапии препаратом Роксера 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 национальные рекомендации по целевым концентрациям липидов в плазме крови.

После 2–4 недель терапии и (или) при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости провести коррекцию дозы).

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата Роксера для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), должна составлять 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки.

При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией ХС в плазме крови и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, необходимо также учитывать потенциальный риск развития нежелательных реакций (НР). В случае необходимости доза может быть увеличена через 4 недели (см. раздел 5.1).

В связи с возможным развитием НР при применении препарата в суточной дозе 30 мг или 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел 4.8.) повышение дозы до максимальной 40 мг в сутки после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4 недель терапии следует рассматривать только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при применении дозы 20 мг в сутки, и которые будут находиться под наблюдением врача (см. раздел 4.4.). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 30 мг или 40 мг в сутки.

Не рекомендуется применение доз 30 мг и 40 мг в сутки у пациентов, ранее не обращавшихся к врачу.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) применение препарата Роксера противопоказано. Применение препарата Роксера в суточной дозе 30 мг и выше у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) противопоказано (см. разделы 4.4., 5.2.). Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза препарата Роксера составляет 5 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы.

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у пациентов монголоидной расы (см. раздел 4.4.). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Роксера данной группе пациентов. При необходимости приема доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата Роксера составляет 5 мг в сутки. Назначение препарата Роксера в дозах 30 мг и 40 мг в сутки пациентам данной группы противопоказано (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение показателя площади под кривой «концентрация-время» (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 Роксера составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. разделы 4.4., 5.2.).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Применение препарата Роксера в дозах 30 мг и 40 мг в сутки пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел 4.3.), противопоказано. При необходимости применения доз 10–20 мг в сутки рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг 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 Роксера 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 крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4., 4.5.). Следует ознакомиться с инструкцией по применению вышеуказанных препаратов перед их назначением одновременно с

препаратом Роксера. В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Роксера. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Роксера и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Роксера у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные ограничены.

Способ применения

Внутри, таблетку не разжевывать и не измельчать, проглатывать, запивая водой. Возможен прием препарата в любое время суток независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные методы контрацепции.

Дополнительно прием препарата в дозе 30 мг и выше противопоказан для пациентов с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза:

- нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе);
- миотоксичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;

- одновременное применение фибратов;
- пациенты монголоидной расы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном) 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; неконтролируемые судороги.

При суточной дозе 30 мг и более

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени

Данные или опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. раздел 5.2.).

Влияние на функцию почек

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 или прогрессировании сопутствующего заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат Роксера в дозе 30 мг или 40 мг в сутки, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг в сутки, сообщалось о следующих НР со стороны скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развития 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 Роксера следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Определение сывороточной активности креатинфосфокиназы (КФК)

Сывороточную активность КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная сывороточная активность КФК существенно повышена (более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы), через 5–7 дней следует провести повторный анализ. Не следует начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую сывороточную активность КФК (более чем 5 раз превышает верхнюю границу нормы).

До начала терапии

При назначении препарата Роксера, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять сывороточную активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если сывороточная активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если сывороточная активность КФК не более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы). Если симптомы исчезают, и сывороточная активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Роксера или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Рутинный контроль сывороточной 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 терапии 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.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. 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), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (≥ 1 г в сутки), азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Роксера и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при комбинированном применении препарата Роксера с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах. Препарат Роксера в дозе 30 мг в сутки и 40 мг в сутки противопоказан для комбинированной терапии с фибратами (см. разделы 4.3., 4.5.).

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

Влияние на функцию печени

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Применение препарата Роксера следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

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

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы, по сравнению с представителями европеоидной расы, отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина (см. разделы 4.2., 5.2.).

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких. Проявлениями заболевания могут быть 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 типа

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, 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 некоторых транспортных белков, в частности, для транспортера печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксного переносчика BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Применение препарата Роксера противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием с ингибитором протеазы ВИЧ 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 ВИЧ (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к 3-кратному и 7-кратному увеличению AUC и C_{max} розувастатина соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ возможно после тщательной оценки

возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению $C_{\max}$ и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. раздел 4.4.). 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 в сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении и в монотерапии (см. раздел 4.4.). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг и более противопоказано (см. разделы 4.3., 4.4.). Таким пациентам терапию следует начинать с дозы 5 мг в сутки.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг в сутки сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития НР (см. раздел 4.4.).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов (в форме суспензии), содержащих алюминия и (или) магния гидроксид, приводило к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект был выражен слабее, если антациды применялись через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и его $C_{\max}$ на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома P450

Результаты исследований, проводимые в условиях *in vivo* и *in vitro*, показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими

лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 1)

Дозу препарата Роксера следует корректировать при необходимости его одновременного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Роксера должна составлять 5 мг 1 раз в сутки.

Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Роксера, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг в сутки, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Роксера при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение системной экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение системной экспозиции в 3,1 раза).

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

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

Режим дозирования взаимодействующих препаратов	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раз		
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
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
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раза 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 сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Тафамидис 61 мг 2 раза в сутки в течение первых 2 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 сутки	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**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Снижение AUC розувастатина		
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 %

*Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные как изменения в %, представляют собой разницу в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

**Было проведено несколько исследований по оценке взаимодействия с применением розувастатина в разных дозах. В таблице указаны наиболее значимые соотношения.

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

Влияние применения розувастатина на одновременно применяемые препараты

Антагонисты витамина К

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы гормональных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении

данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные препараты

Дигоксин

На основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого лекарственного 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 Роксера следует прекратить на период приема фузидовой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Роксера противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Беременность

Поскольку ХС и вещества, синтезируемые из ХС, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу применения препарата при беременности для матери. В исследованиях на животных были получены ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3.). В случае наступления беременности во время применения препарата лечение должно быть немедленно прекращено.

Лактация

Розувастатин выделяется с молоком крыс. Данные в отношении проникновения розувастатина в грудное молоко отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Фертильность

Данные о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию отсутствуют.

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

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством, работе с механизмами или при работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

НР, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых клинических исследованиях менее 4 % пациентов, получавших розувастатин, досрочно завершили участие в исследовании в связи с НР.

Резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже НР были зарегистрированы в ходе клинических исследований розувастатина и в период его пострегистрационного применения. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения:

часто – сахарный диабет¹.

Психические нарушения:

частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

очень редко – потеря памяти, полинейропатия;

частота неизвестна – периферическая нейропатия, нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары), миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна – глазная миастения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частота неизвестна – кашель, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – запор, тошнота, боль в животе;

редко – панкреатит;

частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови;

очень редко – желтуха, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), лихеноидная лекарственная сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – миалгия;

редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы;

очень редко – артралгия;

частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

очень редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто – астения;

частота неизвестна – отеки.

¹Частота встречаемости зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышение концентрации триглицеридов (ТГ) в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе). Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития НР при применении розувастатина зависит от дозы.

Описание отдельных НР

Нарушения со стороны почек

При применении розувастатина может наблюдаться протеинурия преимущественно канальцевого происхождения, выявленная с помощью тест-полосок. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих розувастатин в дозе 10–20 мг/сут, и у около 3 % пациентов, получающих 40 мг/сут. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или спонтанно исчезает при продолжении лечения. При обзоре данных, полученных в клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении, не было выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получающих лечение розувастатином, наблюдалась гематурия, результаты клинических исследований показывают, что данное явление возникает редко.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозировках и в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих нарушениях со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, миопатия (включая миозит) и (в редких случаях) рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности КФК в плазме крови наблюдалось у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) в плазме крови терапию следует приостановить (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны печени

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови у небольшого числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и кратковременно.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих НР: сексуальная дисфункция, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких (особенно при длительном применении препаратов (см. раздел 4.4.)). Частота развития рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (в основном повышение активности

«печеночных» трансаминаз в плазме крови) была выше на фоне приема розувастатина в дозе 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Тел.: +7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: +374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: +996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

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 плазменной активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Код АТХ: C10AA07

Механизм действия

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, предшественник ХС. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез ХС и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток печени, 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 сывороточные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, ТГ, повышает сывороточную концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает сывороточные концентрации аполипопротеина В (Апо В), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС-нелПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности

(ХС-ЛПОНП), ТГ липопротеинов очень низкой плотности (ТГ-ЛПОНП) и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. Таблицы 2 и 3), 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 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (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
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
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 3. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-нелПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
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
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Клиническая эффективность

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 Фредриксону (средняя исходная сывороточная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг сывороточная концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

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

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

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной сывороточной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. Таблицу 3). Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении сывороточной концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении сывороточной концентрации ХС-ЛПВП (см. также раздел 4.4.).

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45–70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней сывороточной концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» [ТКИМ] сонных артерий) изучалось влияние розувастатина на ТКИМ. Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг в 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 в год [95 % доверительный интервал (ДИ) от -0,0196 до -0,0093, $p < 0,0001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм в год (0,12 % в год [недостойное различие]) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм в год (1,12 % в год [$p < 0,0001$]) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между

уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг в сутки не является рекомендованной. Доза 40 мг в сутки должна назначаться пациентам 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 %, ДИ 0,40–0,68, $p < 0,001$), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 %, ДИ 0,30–0,70) и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 %, ДИ 0,67–0,97, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг в сутки, был в целом схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

C_{max} розувастатина 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

Метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим ХС и метаболизирующим ХС-ЛПНП. Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является неспецифическим субстратом системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты.

N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин; лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию плазменной 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. Период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс – 50 л/ч (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

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

Особые группы 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 пациентами европеоидной расы, у индийцев показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди пациентов европеоидной и негроидной рас.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 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, находящихся на гемодиализе, примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина у пациентов с 7 баллами и менее по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8–9 баллов по шкале Чайлд-Пью было 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 печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 и BCRP. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение системной экспозиции AUC розувастатина в 1,6 и 2,4 раза соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не показали особой опасности для человека. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие НР, не зарегистрированные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при применении доз аналогичных дозам клинического диапазона: в исследованиях токсичности многократных доз гистопатологические изменения в печени (вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина) наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь у собак (у обезьян такого действия отмечено не было). Кроме того, тестикулярная токсичность наблюдалась у обезьян и собак при применении более высоких доз. Репродуктивная токсичность была отмечена у крыс: снижение размера, веса потомства и выживаемости детенышей наблюдались при применении доз, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактоза

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1]

Макрогол-6000

Титана диоксид

Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг

10 или 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ-фольги алюминиевой.

3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток), или 2, 4 или 6 блистеров (по 14 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг и 40 мг

7 или 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ-фольги алюминиевой.

4, 8 или 12 блистеров (по 7 таблеток), или 3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: +374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: +996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000963)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 1 июля 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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