

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розувастатин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розувастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розувастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин (в виде розувастатина кальция) (Rosuvastatin).

Розувастатин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит: 5 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция (кристаллического)).

5 мг розувастатина – эквивалентно содержанию розувастатина кальция (кристаллического) 5,20 мг.

Розувастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит: 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция (кристаллического)).

10 мг розувастатина – эквивалентно содержанию розувастатина кальция (кристаллического) 10,40 мг.

Розувастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит: 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция (кристаллического)).

20 мг розувастатина – эквивалентно содержанию розувастатина кальция (кристаллического) 20,80 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат, титана диоксид E171, железа оксид красный E172.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розувастатин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета круглые, с двояковыпуклой поверхностью.

Розувастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета круглые, с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Риска на таблетке имеет функциональное назначение, для деления на две равные по дозировке половины.

Розувастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета круглые, с двояковыпуклой поверхностью.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение гиперхолестеринемии

Взрослые, подростки и дети в возрасте 6 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию) или смешанной дислипидемией (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда ответ на диету и другие нефармакологические методы лечения (например, упражнения, снижение веса) недостаточный.

Взрослые, подростки и дети в возрасте 6 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической терапии (например, аферез ЛПНП) или если такое лечение не подходит.

Профилактика сердечно-сосудистых событий

Профилактика серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов, которые, по оценкам, имеют высокий риск первого сердечно-сосудистого события (см. раздел 5.1), в качестве дополнения к коррекции других факторов риска.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом лечения пациенту необходимо соблюдать стандартную диету, снижающую уровень холестерина, которую следует продолжать во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с целью терапии и ответом пациента, используя текущие единые рекомендации.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг или 10 мг перорально один раз в день как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, перешедших с другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы. При выборе начальной дозы следует принимать во внимание индивидуальный уровень холестерина пациента и будущий сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск нежелательных реакций (см. ниже). При необходимости коррекцию дозы до следующего уровня можно произвести через 4 недели (см. раздел 5.1). В свете увеличения частоты сообщений о побочных реакциях при дозе 40 мг по сравнению с более низкими дозами (см. раздел 4.8), окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует рассматривать только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией с высоким сердечно-сосудистым риском (в особенности у тех, у кого семейная гиперхолестеринемия), которые не достигли своей цели при лечении с помощью 20 мг, и для которых будет проводиться плановое наблюдение (см. раздел 4.4).

При назначении дозы 40 мг рекомендуется наблюдение специалиста.

Профилактика сердечно-сосудистых событий

В исследовании снижения риска сердечно-сосудистых событий использованная доза составляла 20 мг в день (см. раздел 5.1).

Пациенты детского возраста

Применение у детей должно быть только под контролем специалистов.

Дети и подростки от 6 до 17 лет (стадия Таннера <II-V)

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

У детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычная начальная доза составляет 5 мг в день.

- У детей в возрасте от 6 до 9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычный диапазон доз составляет 5-10 мг перорально один раз в сутки. Безопасность и эффективность доз более 10 мг в данной популяции не изучались.

- У детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычный диапазон доз составляет 5-20 мг перорально один раз в сутки. Безопасность и эффективность доз более 20 мг в данной популяции не изучались.

Титрование должно проводиться в соответствии с индивидуальной реакцией и переносимостью пациентов детского возраста, как указано в рекомендациях по лечению пациентов детского возраста (см. раздел 4.4). Дети и подростки должны быть переведены на стандартную диету, снижающую уровень холестерина, до начала лечения розувастатином. Эту диету следует продолжать во время лечения розувастатином.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Для детей от 6 до 17 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная доза составляет 20 мг один раз в сутки.

Рекомендуется начальная доза от 5 до 10 мг один раз в сутки в зависимости от возраста, веса и предыдущего приема статинов. Титрование до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки должно проводиться в соответствии с индивидуальной реакцией и переносимостью пациентов детского возраста, как указано в рекомендациях по лечению пациентов детского возраста (см. раздел 4.4). Перед началом лечения розувастатином детям и подросткам следует придерживаться стандартной диеты, снижающей уровень холестерина; эту диету следует продолжать во время лечения розувастатином.

Опыт применения доз, превышающих 20 мг, в этой группе населения ограничен.

Доза 40 мг не подходит для детей.

Дети младше 6 лет

Безопасность и эффективность применения у детей младше 6 лет не изучались. Таким образом, Розувастатин не рекомендуется для детей младше 6 лет.

Применение у пожилых людей

Для пациентов старше 70 лет рекомендуется начальная доза 5 мг (см. раздел 4.4). Никакой другой коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Дозировка у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин). Доза 40 мг противопоказана пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Применение

Розувастатина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано для всех доз (см. раздел 4.3 и раздел 5.2).

Дозировка у пациентов с нарушением функции печени

Повышения системного воздействия розувастатина у пациентов с оценкой по шкале Чайлд-Пью 7 или ниже не наблюдалось. Однако повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов с оценками по шкале Чайлд-Пью 8 и 9 (см. раздел 5.2). У этих пациентов следует рассмотреть возможность оценки функции почек (см. раздел 4.4). Нет опыта работы с пациентами с оценкой по шкале Чайлд-Пью выше 9. Розувастатин противопоказан пациентам с активным заболеванием печени (см. раздел 4.3).

Раса

Повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов из Азии (см. раздел 4.3, раздел 4.4 и раздел 5.2). Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов азиатского происхождения. Этим пациентам противопоказана доза 40 мг.

Генетические полиморфизмы

Известны определенные типы генетических полиморфизмов, которые могут привести к увеличению экспозиции розувастатина (см. раздел 5.2). Для пациентов, у которых известны такие специфические типы полиморфизма, рекомендуется более низкая суточная доза Розувастатина.

Дозировка для пациентов с предрасполагающими факторами к миопатии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов с предрасполагающими факторами к миопатии (см. раздел 4.4).

Некоторым из этих пациентов противопоказана доза 40 мг (см. раздел 4.3).

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом различных белков-переносчиков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) увеличивается, когда Розувастатин вводится одновременно с определенными лекарственными препаратами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме из-за взаимодействия с этими белками-переносчиками (например, циклоспорином и некоторыми ингибиторами протеазы, включая комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром; см. разделы 4.4 и 4.5). По возможности следует рассмотреть альтернативные лекарства и, при необходимости, рассмотреть возможность временного прекращения терапии Розувастатином. В ситуациях, когда одновременный прием этих лекарственных препаратов с Розувастатином неизбежен, следует тщательно учитывать пользу и риск одновременного лечения и коррекции дозировки Розувастатина (см. раздел 4.5).

Способ применения

Для приема внутрь.

Розувастатин можно давать в любое время дня, с пищей или без нее.

4.3. Противопоказания

Розувастатин противопоказан:

- пациентам с гиперчувствительностью к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пациентам с активным заболеванием печени, включая необъяснимое стойкое повышение сывороточных трансаминаз и любое повышение сывороточных трансаминаз, превышающее в 3 раза верхний предел нормы (ВПН);
- пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, одновременно получающим циклоспорин;
- пациентам, одновременно принимающим комбинацию софосбувир/велпатасвир/воксилапревир;
- во время беременности и кормления грудью, а также женщинам детородного возраста, не использующим соответствующие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с предрасполагающими факторами миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний;
- мышечная токсичность с другим ингибитором ГМГ-КоА редуктазы или фибратом в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, когда может произойти повышение плазменной концентрации розувастатина;
- пациенты из Азии;
- одновременный прием фибратов (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении **Влияние на почки**

Протеинурия, обнаруживаемая с помощью тест-полоски и в основном канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, получавших более высокие дозы розувастатина, в частности 40 мг, где в большинстве случаев она была преходящей или прерывистой. Не было доказано, что протеинурия является прогностическим фактором острого или прогрессирующего заболевания почек (см. раздел 4.8). Частота сообщений о серьезных нарушениях функции почек при применении в постмаркетинговом периоде выше при дозе 40 мг. Во время планового наблюдения за пациентами, получавшими дозу 40 мг, следует учитывать оценку функции почек.

Влияние на скелетные мышцы

Воздействие на скелетные мышцы, например сообщалось о миалгии, миопатии и, в редких случаях, рабдомиолизе у пациентов, получавших розувастатин при всех дозах, и в частности при дозах > 20 мг. Сообщалось об очень редких случаях рабдомиолиза при применении эзетимиба в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Нельзя исключить фармакодинамиче-

ское взаимодействие (см. раздел 4.5), и следует соблюдать осторожность при их комбинированном применении.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, частота сообщений о рабдомиолизе, связанном с розувастатином при применении в постмаркетинговом периоде, выше при дозе 40 мг.

Измерение креатинкиназы

Креатинкиназу (КК) не следует измерять после физических упражнений или при наличии вероятной альтернативной причины увеличения КК, которая может исказить интерпретацию результата. Если уровни КК значительно повышены на исходном уровне ($>5 \times \text{ВПН}$), контрольный тест должен быть проведен в течение 5-7 дней. Если повторный тест подтверждает, что исходный уровень КК $> 5 \times \text{ВПН}$, лечение начинать не следует.

До лечения

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует назначать с осторожностью пациентам с предрасполагающими факторами миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний;
- мышечная токсичность с другим ингибитором ГМГ-КоА редуктазы или фибратом в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, когда может произойти повышение плазменной концентрации розувастатина (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.2);
- одновременный прием фибратов.

У таких пациентов следует рассматривать риск лечения относительно возможной пользы, и рекомендуется клинический мониторинг. Если уровни КК значительно повышены на исходном уровне ($> 5 \times \text{ВПН}$), лечение не следует начинать.

Во время лечения

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о необъяснимой мышечной боли, слабости или судорогах, особенно если они связаны с недомоганием или лихорадкой. У этих пациентов следует измерять уровни КК. Лечение следует прекратить, если уровни КК заметно повышены ($> 5 \times \text{ВПН}$) или если мышечные симптомы серьезны и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни КК $\leq 5 \times \text{ВПН}$). Если симптомы исчезнут и уровни КК вернутся к норме, следует рассмотреть возможность повторного введения Розувастатина или альтернативного ингибитора ГМГ-КоА редуктазы в самой низкой дозе под тщательным наблюдением. Регулярный мониторинг уровня КК у бессимптомных пациентов не требуется.

Были очень редкие сообщения об иммуно-обусловленной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения статинами, включая розувастатин. ИОНМ клинически характеризуется слабостью проксимальных

мышц и повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами.

В клинических испытаниях не было доказательств усиления воздействия на скелетные мышцы у небольшого числа пациентов, которым вводили дозу Розувастатина и проводили сопутствующую терапию. Однако увеличение частоты миозита и миопатии было замечено у пациентов, получающих другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и антибиотики группы макролидов. Гемфиброзил увеличивает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Таким образом, комбинация Розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Следует тщательно взвесить пользу от дальнейших изменений уровня липидов при комбинированном применении Розувастатина с фибратами или ниацином в сравнении с потенциальными рисками таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при одновременном приеме фибратов (см. разделы 4.5 и 4.8).

Розувастатин нельзя назначать одновременно с препаратами системного действия фузидовой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, которым применение фузидовой кислоты системного действия необходимо, лечение статинами следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (включая некоторые летальные исходы) у пациентов, получавших фузидовую кислоту в сочетании со статинами (см. раздел 4.5). Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненности. Терапию статинами можно возобновить через семь дней после последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда требуется длительное использование фузидовой кислоты для системного применения, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного приема розувастатина и фузидовой кислоты следует рассматривать только в индивидуальном порядке и под тщательным наблюдением врача.

Розувастатин не следует использовать у пациентов с острым, серьезным состоянием, указывающим на миопатию или предрасполагающим к развитию почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые нарушения метаболизма, нарушения со стороны эндокринной системы и нарушения электролитного баланса; или неконтролируемые судороги).

Влияние на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, Розувастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые употребляют чрезмерное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить функциональные исследования печени до и через 3 месяца после начала лечения. Если уровень сывороточных трансами-

наз превышает верхний предел нормы более чем в 3 раза, следует прекратить прием препарата Розувастатин или снизить дозу. Частота сообщений о серьезных нежелательных явлениях со стороны печени (включающих в основном повышенные уровни печеночных трансаминаз) при применении в постмаркетинговом периоде выше при дозе 40 мг.

У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, необходимо вылечить основное заболевание до начала терапии препаратом Розувастатин.

Раса

Фармакокинетические исследования показывают большее воздействие на азиатских пациентов по сравнению с европейцами (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Ингибиторы протеазы

Повышенное системное воздействие розувастатина наблюдалось у пациентов, получавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеаз в сочетании с ритонавиром. Следует учитывать как пользу снижения уровня липидов при применении розувастатина у пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале лечения и при повышении дозировки розувастатина у пациентов, принимающих ингибиторы протеаз. Одновременное применение с некоторыми ингибиторами протеазы не рекомендуется, если не скорректирована доза Розувастатина (см. разделы 4.2 и 4.5).

Непереносимость лактозы

Розувастатин содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать этот лекарственный препарат.

Интерстициальное заболевание легких

Сообщалось об исключительно редких случаях интерстициального заболевания легких при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.8). Признаки проявления могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, потеря веса и лихорадка). Если есть подозрение, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Миастения гравис

Сообщалось о нескольких случаях дебюта миастении гравис, спровоцированной применением статинов или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении (см. раздел «Нежелательные реакции»). В случае ухудшения симптомов, применение Розувастатина следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива миастении при повторном применении того же или другого статина.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс по-

вышают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском диабета в будущем могут вызывать уровень гипергликемии, когда уместно формальное лечение диабета. Однако этот риск перевешивается снижением сосудистого риска при применении статинов и, следовательно, не должен быть причиной для прекращения лечения статинами.

Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) должны находиться под наблюдением относительно клинических и биохимических проявлений в соответствии с национальными рекомендациями.

В исследовании JUPITER общая частота возникновения сахарного диабета согласно сообщениям составляла 2,8 % для розувастатина и 2,3 % для плацебо, в основном у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Пациенты детского возраста

Оценка линейного роста (роста), веса, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания с помощью стадий Таннера у пациентов детского возраста от 6 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничена двухлетним периодом. После двух лет лечения в рамках исследования не было обнаружено влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание (см. раздел 5.1).

В клинических испытаниях детей и подростков, получавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10хВПН и мышечные симптомы после физических упражнений или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с наблюдениями в клинических испытаниях на взрослых (см. раздел 4.8).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние совместно вводимых лекарственных препаратов на розувастатин

Ингибиторы белков-переносчиков: Розувастатин является субстратом для некоторых белков-переносчиков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP. Одновременное применение препарата Розувастатин с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами этих белков-переносчиков, может привести к повышению концентрации розувастатина в плазме и повышенному риску миопатии (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, таблица 1).

Циклоспорин: во время одновременного лечения препаратом Розувастатин и циклоспорином значения AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1).

Розувастатин противопоказан пациентам, одновременно получающим циклоспорин (см. раздел 4.3). Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеаз: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибитора протеазы может значительно

увеличить экспозицию розувастатина (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании совместное введение 10 мг розувастатина и комбинированного продукта двух ингибиторов протеаз (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев было связано с приблизительно трех- и семикратным увеличением AUC и C_{max} розувастатина соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы может быть рассмотрено после тщательного рассмотрения коррекции дозы Розувастатина на основе ожидаемого увеличения экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, таблица 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты: одновременное применение Розувастатина и гемфиброзила привело к двукратному увеличению C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел 4.4).

На основании данных исследований специфического взаимодействия не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, однако фармакодинамическое взаимодействие может иметь место. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (> или равные 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) повышают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, вероятно, потому, что они могут вызывать миопатию при приеме по отдельности. Доза 40 мг противопоказана при одновременном приеме фибратов (см. разделы 4.3 и 4.4). Этим пациентам также следует начинать с дозы 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение 10 мг препарата Розувастатин и 10 мг эзетимиба привело к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (таблица 1). Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие с точки зрения побочных эффектов между препаратом Розувастатин и эзетимибом (см. раздел 4.4).

Антацид: одновременный прием розувастатина с суспензией антацидного препарата, содержащей гидроксид алюминия и магния, приводил к снижению концентрации розувастатина в плазме примерно на 50 %. Этот эффект был более слабый, когда антацид вводили через 2 часа после препарата Розувастатин. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучена.

Эритромицин: одновременный прием розувастатина и эритромицина приводил к снижению AUC (0-t) на 20 % и C_{max} на 30 % розувастатина. Это взаимодействие может быть вызвано увеличением перистальтики кишечника, вызванным эритромицином.

Ферменты цитохрома P450: результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является плохим субстратом для этих изоферментов. Следовательно, лекарственные взаимодействия в результате метаболизма, опосредованного цитохромом P450, не ожидаются. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитор CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина (см.

также таблицу 1)

Если необходимо совместное введение лекарственного препарата Розувастатин с другими лекарственными препаратами, которые, как известно, увеличивают экспозицию розувастатина, дозы препарата Розувастатин следует скорректировать. Если ожидаемое увеличение экспозиции (AUC) примерно в 2 раза или выше, начните с ежедневной дозы 5 мг препарата Розувастатин. Максимальная суточная доза лекарственного препарата должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала суточную дозу 40 мг препарата, принимаемую без взаимодействующих лекарственных препаратов, например, доза 20 мг препарата Розувастатин с гемфиброзилом (увеличение в 1,9 раза) и доза 10 мг препарата Розувастатин с комбинацией атазанавир/ритонавир (увеличение в 3,1 раза).

Таблица 1 Влияние совместно вводимых лекарственных препаратов на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке убывания) из опубликованных клинических испытаний

Режим дозирования взаимодействующих препаратов	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина *
Циклоспорин от 75 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз/сут, 10 дней	В 7,1 раза ↑
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 дней	10 мг, разовая доза	В 3,1 раза ↑
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз/сут, 7 дней	В 2,1 раза ↑
Нагрузка клопидогрела 300 мг, затем 75 мг через 24 часа	20 мг, разовая доза	В 2 раза ↑
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	В 1,9 раза ↑
Эльтромбопаг 75 мг 1 раз/сут, 10 дней	10 мг, разовая доза	В 1,6 раза ↑
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз/сут, 7 дней	В 1,5 раза ↑
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг, разовая доза	В 1,4 раза ↑
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Данные отсутствуют	В 1,4 раза ↑
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 5 дней	10 мг, разовая доза	В 1,4 раза ↑ **
Эзетимиб 10 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг, 1 раз/сут, 14 дней	В 1,2 раза ↑ **
Фосампренавир 700 мг/ритонавир	10 мг, разовая доза	↔

100 мг 2 раза в сутки, 8 дней		
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, разовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, разовая доза	↔
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	28% ↓
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг, разовая доза	47% ↓
Регорафениб 160 мг, 1 раз в сутки, 14 дней	Разовая доза 5 мг	В 3,8 раза ↑
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг, разовая доза	В 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	Разовая доза 5 мг	В 2,6 раза ↑
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг, разовая доза	В 2,3 раза ↑
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	В 2,2 раза ↑
Терифлуномид	Нет данных	В 2,5 раза ↑
Капматиниб 400 мг 2 раза в сут	10 мг однократно	В 2,1 раза ↑
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут	20 мг однократно	В 2 раза ↑
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут	80 мг однократно	В 1,9 раза ↑
* Данные, представленные в виде изменения в х раз, представляют собой простое соотношение между одновременным введением и одним розувастатином. Данные, представленные в виде % изменения, представляют собой % разницы по сравнению с одним розувастатином. Увеличение обозначается как «↑», без изменений как «↔», уменьшение как «↓». ** Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозировках розувастатина, в таблице показано наиболее значимое соотношение. ОД = один раз в день; ДД = два раза в день; ТД = три раза в день; ЧД = четыре раза в день		

Влияние розувастатина на лекарственные препараты, принимаемые одновременно

Антагонисты витамина К: как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или повышение дозы препарата Розувастатин у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другой антикоагулянт кумарина), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема или снижение титрования препарата Розувастатин может привести к снижению МНО. В таких ситуациях желателен соответствующий мониторинг МНО.

Оральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ): одновременное применение розувастатина и оральных контрацептивов привело к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Эти повышенные уровни в плазме следует учитывать при подборе доз оральных контрацептивов. Нет доступных фармакокинетических данных для пациентов, одновременно принимающих розувастатин и ЗГТ, и поэтому нельзя исключать подобный эффект. Однако эта комбинация в больших количествах использовалась женщинами в клинических испытаниях и хорошо переносилась.

Прочие лекарственные препараты:

Дигоксин: на основании данных исследований специфического взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия с дигоксином.

Фузидовая кислота: исследования взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводились. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может повышаться при одновременном применении фузидовой кислоты системного действия со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический, или и то, и другое) пока неизвестен. Сообщалось о рабдомиолизе (включая некоторые летальные исходы) у пациентов, получавших эту комбинацию.

Если необходимо лечение фузидовой кислотой системного действия, лечение розувастатином следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Также см. раздел 4.4.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых. Степень взаимодействия у пациентов детского возраста неизвестна.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Розувастатин противопоказан при беременности и в период лактации.

Женщины детородного возраста должны использовать соответствующие меры контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск от ингибирования ГМГ-КоА редуктазы перевешивает преимущества лечения во время бере-

менности. Исследования на животных предоставляют ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Если во время использования данного продукта пациентка забеременела, лечение следует немедленно прекратить.

Розувастатин выделяется с молоком крыс. Нет данных относительно выделения с молоком у людей (см. раздел 4.3).

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, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. При управлении автомобилем или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, наблюдаемые при использовании препарата Розувастатин обычно легкие и временные. В контролируемых клинических испытаниях менее 4 % пациентов, принимавших розувастатин, были исключены из-за нежелательных реакций.

Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

На основании данных клинических исследований и обширного опыта пострегистрационного применения в следующей таблице представлен профиль нежелательных реакций розувастатина. Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицируются по частоте возникновения и системно-органному классу (СОГ).

Таблица 2 Нежелательные реакции на основании данных клинических исследований и опыта пострегистрационного применения.

Системно-органный класс	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$ %)	Неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек		
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет ¹				

мы					
Нарушения психики					Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение			Полинейропатия Потеря памяти	Периферическая нейропатия Нарушения сна (включая бессонницу и кошмары) Миастения
Нарушения со стороны органа зрения					Глазная миастения
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения					Кашель Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор Тошнота Боль в животе		Панкреатит		Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха Гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд Сыпь Крапивница			Синдром Стивенсона-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миоцит) Рабдомиолиз Волчаночноподобный синдром Разрыв мышц	Артралгия	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия Иммунообусловленная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Гинекомастия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения				Отеки
¹ Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м ² , повышенный уровень триглицеридов, гипертония в анамнезе).					

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, частота нежелательных реакций на препарат обычно зависит от дозы.

Влияние на почки

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась протеинурия, обнаруживаемая с помощью тест-полоски и в основном канальцевого происхождения. Сдвиги белка в моче от отсутствия или следовых количеств до ++ или более наблюдались у <1 % пациентов в какой-то момент во время лечения дозами 10 и 20 мг и примерно у 3 % пациентов, получавших 40 мг. Незначительное увеличение сдвига от нуля или следовых количеств к + наблюдалось при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает самопроизвольно при продолжении терапии. Обзор данных клинических испытаний и опыта пострегистрационного применения на сегодняшний день не выявил взаимосвязи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия наблюдалась у пациентов, получавших розувастатин, и данные клинических исследований показывают, что частота случаев невысока.

Влияние на скелетные мышцы

Воздействие на скелетные мышцы, например, миалгия, миопатия (включая миоцит) и, в редких случаях, рабдомиолиз с острой почечной недо-

статочностью и без нее наблюдались у пациентов, получавших розувастатин при всех дозах и, в частности, при дозах > 20 мг.

У пациентов, принимающих розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение уровней КК; большинство случаев были легкими, бессимптомными и преходящими. Если уровень КК повышен (> 5хВПН), лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).

Влияние на печень

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, дозозависимое увеличение трансаминаз наблюдалось у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин; большинство случаев были легкими, бессимптомными и преходящими.

Сообщалось о следующих нежелательных явлениях при приеме некоторых статинов:

- половая дисфункция;
- уникальные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4).

Показатель отчетности по рабдомиолизу, серьезным явлениям со стороны почек и печени (включающих в основном повышение печеночных трансаминаз) выше при дозе 40 мг.

Пациенты детского возраста

Повышение уровня креатинкиназы > 10хВПН и мышечные симптомы после физических упражнений или повышенной физической активности наблюдались чаще в 52-недельных клинических испытаниях детей и подростков по сравнению со взрослыми (см. раздел 4.4). В остальном профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был схожим по сравнению со взрослыми.

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, возникающих при применении лекарственного препарата, через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

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

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Специфического лечения при передозировке не существует. Рекомендовано симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Гемодиализ не дает положительного эффекта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические лекарственные средства. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.

Код АТХ: C10AA07.

Механизм действия

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы, фермента, лимитирующего скорость, который превращает 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, орган-мишень для снижения уровня холестерина.

Розувастатин увеличивает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, а также подавляет синтез ЛПОНП в печени, тем самым уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень холестерина ЛПВП. Он также снижает АпоВ, X-нелПВП, X-ЛПОНП, ЛПОНП-ТГ и увеличивает АпоА-I (см. таблицу 3). Розувастатин также снижает уровни X-ЛПНП/X-ЛПВП, общий X/X-ЛПВП и нелПВП/X-ЛПВП и отношения АпоВ/АпоА-I.

Таблица 3 Дозозависимая реакция у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (скорректированное среднее процентное изменение от исходного уровня)

Доза	N	X-ЛПНП	Всего-С	X-ЛПВП	ТГ	X-нелПВП	АпоВ	АпоА-I
------	---	--------	---------	--------	----	----------	------	--------

Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения, а 90 % максимального ответа достигается через 2 недели.

Максимальный ответ обычно достигается через 4 недели и сохраняется после этого.

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин эффективен у взрослых с гиперхолестеринемией, с гипертриглицеридемией и без нее, независимо от расы, пола или возраста, а также в особых группах населения, таких как диабетики или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

На основе суммарного анализа данных фазы III розувастатин показал свою эффективность при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний исходный уровень Х-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) в соответствии с установленными рекомендациями Европейского сообщества по изучению атеросклероза (EAS; 1998); около 80 % пациентов, получавших 10 мг, достигли целевых показателей EAS для уровней Х-ЛПНП (<3 ммоль/л).

В крупном исследовании 435 пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе от 20 до 80 мг по схеме принудительного титрования. Все дозы показали положительное влияние на показатели липидов и лечение в соответствии с целевыми показателями. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) уровень Х-ЛПНП снизился на 53 %. Тридцать три процента (33 %) пациентов достигли рекомендаций EAS по уровню Х-ЛПНП (<3 ммоль/л).

В ходе открытого исследования методом принудительного титрования 42 пациента (включая 8 пациентов детского возраста) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией оценивали на предмет их ответа на розувастатин в дозе 20-40 мг. В общей популяции среднее снижение Х-ЛПНП составило 22 %.

В клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов было показано, что розувастатин обладает аддитивной эффективностью в снижении уровня триглицеридов при использовании в сочетании с фенофибратом и в повышении уровней Х-ЛПВП при использовании в сочетании с ниацином (см. раздел 4.4).

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском ишемической болезни сердца (определяемым как риск по Фрамингемской шкале <10 % в течение 10 лет) со средним уровнем Х-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), но с субклиническим атеросклерозом (определяемым по толщине комплекса интима-медиа) были рандомизированы для приема 40 мг розувастатина один раз в день или плацебо в течение 2 лет.

Розувастатин значительно замедлял скорость прогрессирования максимального КИМ для 12 участков сонной артерии по сравнению с плацебо на $-0,0145$ мм/год [доверительный интервал 95 % - $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. Отклонение от исходного уровня составило $-0,0014$ мм/год ($-0,12$ %/год (незначительно)) для розувастатина по сравнению с прогрессированием на $+0,0131$ мм/год ($1,12$ %/год ($p < 0,0001$)) для плацебо. Прямая взаимосвязь между снижением КИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий пока не продемонстрирована. Популяция, изучаемая в METEOR, имеет низкий риск ишемической болезни сердца и не является целевой популяцией розувастатина в дозе 40 мг. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.2).

В обосновании использования статинов в первичной профилактике: в интервенционном исследовании по оценке розувастатина (JUPITER) влияние розувастатина на возникновение серьезных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний оценивалось у 17 802 мужчин (> 50 лет) и женщин (> 60 лет).

Участников исследования случайным образом распределили на плацебо ($n = 8901$) или розувастатин в дозе 20 мг один раз в день ($n = 8901$) и наблюдали в среднем в течение 2 лет.

Концентрация холестерина-ЛПНП была снижена на 45 % ($p < 0,001$) в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо.

В ретроспективном анализе подгруппы пациентов высокого риска с исходной оценкой риска по Фрамингемской шкале > 20 % (1558 пациентов) было отмечено значительное снижение комбинированной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта и инфаркта миокарда ($p = 0,028$) при лечении розувастатином по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска частоты событий на 1000 пациенто-лет составило 8,8. Общая смертность в этой группе высокого риска не изменилась ($p = 0,193$). В ретроспективном анализе подгруппы пациентов высокого риска (всего 9302 пациента) с исходным риском по SCORE (шкала, разработанная для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет) > 5 % (экстраполированным на пациентов старше 65 лет) было отмечено значительное снижение комбинированной конечной точки смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта и инфаркта миокарда ($p = 0,0003$) при лечении розувастатином по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска частоты событий составило 5,1 на 1000 пациенто-лет. Общая смертность в этой группе высокого риска не изменилась ($p = 0,076$).

В исследовании JUPITER было 6,6 % участников, получавших розувастатин, и 6,2 % участников плацебо, которые прекратили прием исследуемого препарата из-за нежелательного явления. Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые привели к прекращению лечения, были: миалгия (0,3 % розувастатин, 0,2 % плацебо), боль в животе (0,03 % розувастатин, 0,02 % плацебо) и сыпь (0,02 % розувастатин, 0,03 % плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями, превышающими или равными плацебо,

были инфекция мочевыводящих путей (8,7 % розувастатин, 8,6 % плацебо), назофарингит (7,6 % розувастатин, 7,2 % плацебо), боль в спине (7,6 % розувастатин, 6,9 % плацебо) и миалгия (7,6 % розувастатин, 6,6 % плацебо).

Дети

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании ($n = 176$, 97 мужчин и 79 женщин), за которым последовало 40-недельное ($n = 173$, 96 мужчин и 77 женщин), открытое исследование, фаза титрования дозы розувастатина, пациенты в возрасте 10-17 лет (стадия Таннера II-V, женщины не менее 1 года после менархе) с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг или плацебо ежедневно в течение 12 недель, а затем все получали розувастатин ежедневно в течение 40 недель. На момент начала исследования примерно 30 % пациентов были в возрасте 10 - 13 лет и примерно 17 %, 18 %, 40 % и 25 % относились к стадиям Таннера II, III, IV и V соответственно.

Х-ЛПНП снизился на 38,3 %, 44,6 % и 50,0 % при применении 5, 10 и 20 мг розувастатина, соответственно, по сравнению с 0,7 % для плацебо.

В конце 40-недельного открытого исследования титрования до целевого значения с максимальной дозировкой 20 мг один раз в сутки 70 из 173 пациентов (40,5 %) достигли целевого уровня Х-ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.

После 52 недель лечения в рамках исследования не было обнаружено влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание (см. раздел 4.4). Это исследование ($n = 176$) не подходило для сравнения редких нежелательных явлений лекарственных препаратов.

Розувастатин также изучался в 2-летнем открытом исследовании с титрованием до целевого значения у 198 детей с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 17 лет (88 мальчиков и 110 девочек, стадия Таннера <II-V). Начальная доза для всех пациентов составляла 5 мг розувастатина один раз в сутки. Пациенты в возрасте от 6 до 9 лет ($n = 64$) могли титровать до максимальной дозы 10 мг один раз в день, а пациенты в возрасте от 10 до 17 лет ($n = 134$) до максимальной дозы 20 мг один раз в день.

После 24 месяцев лечения розувастатином среднее процентное снижение взвешенных средних по сравнению с исходным значением Х-ЛПНП составило -43 % (исходный уровень: 236 мг/дл, 24 месяц: 133 мг/дл). Для каждой возрастной группы среднее процентное снижение взвешенных средних по сравнению с исходными значениями Х-ЛПНП составило -43 % (исходный уровень: 234 мг/дл, 24 месяц: 124 мг/дл), -45 % (исходный уровень: 234 мг/дл, 124 мг/дл) и -35 % (исходный уровень: 241 мг/дл, 24 месяц: 153 мг/дл) в возрастных группах от 6 до <10, от 10 до <14 и от 14 до <18 лет, соответственно.

Розувастатин 5 мг, 10 мг и 20 мг также показал статистически значимые средние изменения по сравнению с исходным уровнем для следующих вторичных липидов и липопротеинов: Х-ЛПВП, ОХ, Х-нелПВП, Х-ЛПНП/Х-ЛПВП, ОХ/Х-ЛПВП, ТГ/Х-ЛПВП, Х-нелПВП/Х-ЛПВП, АпоВ,

АпоВ/АпоА-1. Каждое из этих изменений было направлено на улучшение липидного ответа и сохранялось в течение 2 лет.

Никакого влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание не было обнаружено после 24 месяцев лечения (см. раздел 4.4).

Розувастатин изучался в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом перекрестном исследовании с применением 20 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 14 детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Исследование включало активную 4-недельную вводную фазу диеты, в течение которой пациенты получали розувастатин 10 мг, переходную фазу, которая состояла из 6-недельного периода лечения розувастатином 20 мг, предшествовавшего или сопровождаемого 6-недельным периодом лечения плацебо и 12-недельную поддерживающую фазу, в течение которой все пациенты получали розувастатин в дозе 20 мг. Пациенты, которые участвовали в исследовании на терапии эзетимибом или аферезом, продолжали лечение на протяжении всего исследования.

Статистически значимое ($p = 0,005$) снижение уровня Х-ЛПНП (22,3 %, 85,4 мг/дл или 2,2 ммоль/л) наблюдалось через 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг по сравнению с плацебо. Наблюдалось статистически значимое снижение Общего Х (20,1 %, $p = 0,003$), Х-нелПВП (22,9 %, $p = 0,003$) и АпоВ (17,1 %, $p = 0,024$). Также наблюдалось снижение уровней ТГ, Х-ЛПНП/Х-ЛПВП, Общего Х/Х-ЛПВП, Х-нелПВП/Х-ЛПВП и АпоВ/АпоА-1 после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг по сравнению с плацебо. Снижение Х-ЛПНП после 6 недель лечения розувастатином 20 мг после 6 недель лечения плацебо сохранялось в течение 12 недель непрерывной терапии. У одного пациента наблюдалось дальнейшее снижение Х-ЛПНП (8,0 %), общего Х (6,7 %) и Х-нелПВП (7,4 %) после 6 недель лечения 40 мг после повышение дозы.

Во время расширенного открытого лечения 9 из этих пациентов розувастатином в дозе 20 мг в течение до 90 недель снижение уровня Х-ЛПНП поддерживалось в диапазоне от -12,1 % до -21,3 %.

У 7 поддающихся оценке детей и подростков (в возрасте от 8 до 17 лет) из открытого исследования принудительного титрования с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией (см. выше) процентное снижение Х-ЛПНП (21,0 %), общего Х (19,2 %) и Х-нелПВП (21,0 %) от исходного уровня после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг согласовывалось с данными, наблюдавшимися в вышеупомянутом исследовании у детей и подростков с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.

Европейское агентство лекарственных средств отказалось от обязательства предоставлять результаты исследований лекарственного препарата сравнения, содержащего розувастатин, во всех подгруппах пациентов детского возраста при лечении семейной гомозиготной гиперхолестеринемии, первичной комбинированной (смешанной) дислипидемии и для профилактики сердечно-сосудистых событий (информацию об использовании в педиатрии см. в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальные концентрации розувастатина в плазме достигаются примерно через 5 часов после перорального приема. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Распределение

Розувастатин активно поглощается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса Х-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Примерно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы, в основном с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10 %). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека показывают, что розувастатин является плохим субстратом для метаболизма на основе цитохрома P450. CYP2C9 был основным задействованным изоферментом, при этом 2C19, 3A4 и 2D6 участвовали в меньшей степени. Основные идентифицированные метаболиты - это метаболиты N-десметил и лактон. Метаболит N-десметил примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, тогда как лактонная форма считается клинически неактивной. На розувастатин приходится более 90 % активности ингибитора циркулирующей ГМГ-КоА редуктазы.

Выведение

Примерно 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с фекалиями (состоящими из абсорбированного и неабсорбированного активного ингредиента), а оставшаяся часть выводится с мочой. Примерно 5 % выводится в неизмененном виде с мочой.

Период полувыведения из плазмы составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не увеличивается при более высоких дозах. Среднее геометрическое значение клиренса плазмы составляет примерно 50 литров/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, печеночный захват розувастатина включает мембранный транспортер OATP-C. Этот переносчик важен для выведения розувастатина печенью.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не меняются после приема нескольких суточных доз.

Особые группы населения

Возраст и пол

Клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых не наблюдалось. Воздействие на детей и подростков с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией похоже или ниже, чем у взрослых пациентов с дислипидемией (см. «Пациенты детского возраста»).

5.3 Данные доклинических исследований безопасности

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека на основе традиционных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и потенциала канцерогенности. Специфические тесты на воздействие на ген специфических калиевых каналов сердца (hERG) не оценивались. Нежелательные реакции, которые не наблюдались в клинических исследованиях, но наблюдались у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клиническом исследовании, были следующими: в исследованиях токсичности многократных доз гистопатологические изменения печени, вероятно, из-за фармакологического действия розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени в отношении желчного пузыря, у собак, но не у обезьян. Кроме того, токсичность для семенников наблюдалась у обезьян и собак при более высоких дозах. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс, при этом уменьшенные размеры помета, масса помета и выживаемость детенышей наблюдались при дозах, токсичных для материнского организма, когда системное воздействие в несколько раз превышало уровень терапевтического воздействия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат,
кросповидон тип А,
кальция гидрофосфат дигидрат,
магния стеарат,
целлюлоза микрокристаллическая,
пленкообразователь (в т. ч. гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза, лактоза моногидрат, триацетин, окрашивающий пигмент (содержит титана диоксид E171, железа оксид красный E172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачка картонная) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10х3).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

E-mail: market@borimed.com

Тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

E-mail: market@borimed.com

Тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 01 марта 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

—

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