

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

Розукард, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розукард, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розукард, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

Розукард, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Розукард, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция – 20,8 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 120 мг (см. раздел 4.4.)

Розукард, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция – 41,6 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 240 мг (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розукард, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, белого или почти белого цвета на изломе.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Розукард, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, белого или почти белого цвета на изломе.

Розукард, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, темно-розового цвета, белого или почти белого цвета на изломе.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Розукард показан к применению у взрослых

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (типа 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 у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).
- Гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, 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 концентрации общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала терапии препаратом Розукард пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов.

При необходимости приема препарата Розукард в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске.

Рекомендуемая начальная доза препарата Розукард для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА-редуктазы) в мевалонат, составляет 5 или 10 мг 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание риск развития у пациента сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития нежелательных реакций. В случае необходимости через 4 недели доза препарата может быть увеличена.

В связи с возможным развитием нежелательных реакций при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел 4.8.), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина. Такие пациенты должны находиться под врачебным наблюдением. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата 5 мг в сутки.

У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-60 мл/мин) применение препарата Розукард в дозе 40 мг в сутки противопоказано (см. раздел 4.3.).

У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Розукард противопоказано в любых дозах (см. раздел 4.3.).

Пожилые пациенты

При лечении пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Дополнительная коррекция дозы в связи с возрастом не требуется.

Раса

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина было отмечено увеличение его системной концентрации у представителей монголоидной расы (см. раздел 5.2.). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розукард пациентам монголоидной расы. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата Розукард для данной группы пациентов составляет 5 мг в сутки. Применение препарата Розукард в дозе 40 мг в сутки у представителей монголоидной расы противопоказано (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину 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 Розукард составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. разделы 4.4., 4.5., 5.2.).

Пациенты с предрасположенностью к миопатии

Применение препарата Розукард в дозе 40 мг в сутки противопоказано у пациентов с предрасположенностью к миопатии (см. раздел 4.3.). При назначении доз 10 мг и 20 мг в сутки рекомендуемая начальная доза препарата Розукард для данной группы пациентов составляет 5 мг в сутки.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Достаточное количество данных отсутствует.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении препарата Розукард с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы 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.). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной

терапии или временного прекращения приема препарата Розукард. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует ознакомиться с инструкцией по применению препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Розукард, оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Розукард (см. раздел 4.5.).

Способ применения

Внутрь, не разжевывая и не измельчая, проглатывать целиком, запивая водой, в любое время суток независимо от времени приема пищи.

4.3 Противопоказания

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг и 20 мг

- гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [ВГН]);
- нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- одновременное применение комбинации софосбувир/велпатасвир/воксилапревир;
- одновременное применение циклоспорина;
- одновременное применение белумосудила;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг

- гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение комбинации софосбувир/велпатасвир/воксилапревир;
- одновременное применение циклоспорина;
- одновременное применение белумосудила;

- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- пациентам со следующими факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза:
 - нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
 - гипотиреоз;
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
 - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
 - чрезмерное употребление алкоголя;
 - состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
 - одновременный прием фибратов;
 - пациентам монголоидной расы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – при нарушении функции почек легкой и умеренной степени тяжести; гипотиреозе; личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний и предшествующем анамнезе мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; при чрезмерном употреблении алкоголя; возрасте старше 70 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; при применении у пациентов монголоидной расы; при одновременном применении с фибратами; при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или водно-электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг: при нарушении функции почек легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возрасте старше 70 лет; заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или водно-электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах.

Нарушения со стороны почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), отмечалась преимущественно канальцевая протеинурия, выявляемая при помощи индикаторных

полосок и носившая, как правило, транзиторный или преходящий характер. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек (см. раздел 4.8.). В пострегистрационный период частота развития серьезных осложнений со стороны почек была более высокой при применении дозы 40 мг. У пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек в рамках последующего наблюдения.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

Влияние на скелетные мышцы, например, развитие миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза, отмечалось у пациентов, получавших розувастатин в любых дозах (особенно в дозах более 20 мг).

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в пострегистрационный период частота развития рабдомиолиза, связанная с применением розувастатина, является более высокой при применении дозы 40 мг.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии другой достоверной причины повышения активности КФК, которая может исказить интерпретацию результатов исследования. При существенном повышении исходной активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН), необходимо провести контрольный анализ через 5-7 дней. Если в ходе повторного анализа подтвердится увеличение исходной активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, лечение не следует начинать.

До начала терапии

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует назначать с осторожностью пациентам с факторами, указывающими на предрасположенность к развитию миопатии или рабдомиолиза (см. подраздел «С осторожностью» раздела 4.4.). У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы лечения и проводить тщательное клиническое наблюдение. При существенном увеличении исходной активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) лечение не следует начинать.

Во время терапии

Пациентов следует предупредить о том, что необходимо немедленно обращаться к врачу при появлении внезапной мышечной боли, мышечной слабости или спазмов мышц, особенно в сочетании с общим недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно превышает (более чем в 5 раз) ВГН, или симптомы со стороны мышц сильно выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК повышена не

более чем в 5 раз относительно ВГН). При разрешении симптомов и нормализации активности КФК следует оценить возможность возобновления терапии розувастатином или другим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в самых низких дозах при условии тщательного наблюдения за пациентом. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Во время и после окончания терапии статинами (включая розувастатин) были зарегистрированы очень редкие случаи развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИНМ). Клинически ИНМ характеризуется стойкой слабостью проксимальных мышц и повышением активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение приема статинов. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

В клинических исследованиях у небольшого числа пациентов, получавших розувастатин и сопутствующую терапию, отсутствовали признаки увеличения воздействия на скелетную мускулатуру. Однако сообщалось об увеличении случаев развития миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розукард и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Применение препарата Розукард в дозе 40 мг в сочетании с фибратами противопоказано (см. разделы 4.3., 4.5.).

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

Розувастатин не должен применяться одновременно с препаратами фузидовой кислоты системного действия и в течение 7 дней после прекращения данной терапии. У пациентов, которым требуется обязательное применение системных препаратов фузидовой кислоты, терапию статинами на время лечения фузидовой кислотой следует прекратить. У пациентов, получавших фузидовую кислоту в комбинации со статинами, были зарегистрированы случаи развития рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) (см. раздел 4.8.). Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться за медицинской

помощью в случае развития таких симптомов, как слабость, боль или болезненность мышц.

Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда требуется длительная терапия системными препаратами фузидовой кислоты, например, при лечении тяжелых инфекций, решение о совместном применении розувастатина и фузидовой кислоты следует принимать индивидуально при условии тщательного наблюдения.

Розувастатин не следует применять у пациентов в тяжелом остром состоянии, указывающем на наличие миопатии или предрасполагающем к развитию почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, при сепсисе, артериальной гипотензии, обширных хирургических вмешательствах, травме, тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях либо при неконтролируемых судорогах).

Функция печени

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует использовать с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и/или с заболеваниями печени в анамнезе. Функциональные пробы печени рекомендуется выполнять до начала терапии и через 3 месяца лечения. При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН, прием розувастатина следует прекратить или уменьшить его дозу. В пострегистрационный период частота развития серьезных осложнений со стороны печени (включающих в себя преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была более высокой при применении дозы 40 мг.

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

Раса

Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о более выраженном воздействии розувастатина у пациентов монголоидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы.

Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи

При применении розувастатина сообщалось о развитии лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), а также о синдроме Стивенса-Джонсона. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных проявлений и вести тщательное наблюдение за их состоянием. Необходимо прекратить прием препарата при первом появлении кожной сыпи, очагов поражения слизистой оболочки или любых других признаков повышенной чувствительности со стороны кожи.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

У пациентов, принимавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы ВИЧ в комбинации с ритонавиром, наблюдалось более выраженное системное воздействие розувастатина. При лечении следует учитывать как пользу гиполипидемического действия розувастатина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих ингибиторы протеазы, так и потенциальное увеличение концентрации розувастатина в плазме крови при назначении и повышении доз данного препарата у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение розувастатина и некоторых ингибиторов протеазы не рекомендуется, пока доза розувастатина не будет скорректирована (см. раздел 4.5.).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях развития интерстициального заболевания легких (см. раздел 4.8.). Проявлениями заболевания могут быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких лечение статинами следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые данные указывают на то, что статины способны повышать концентрацию глюкозы в крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут вызывать гипергликемию, требующую коррекции как при сахарном диабете. Однако данный риск является менее значимым, чем снижение риска развития сосудистых заболеваний в результате применения статинов, и следовательно, не должен быть причиной прекращения лечения данными препаратами. Согласно национальным клиническим рекомендациям, пациенты из группы риска (с концентрацией глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 мг/м², повышенной концентрацией триглицеридов, артериальной гипертензией) требуют тщательного клинического наблюдения и проведения биохимических исследований.

Миастения гравис

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

Дети до 18 лет

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

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит лактозы моногидрат. Препарат Розукард противопоказан пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние одновременно применяемых препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер органических анионов OATP1B1 и эффлюксный переносчик BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1 и разделы 4.2., 4.4.).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат Розукард противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3.).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременный прием розувастатина в дозе 10 мг и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводил к увеличению значений AUC и C_{max} розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно только после тщательной

коррекции дозы розувастатина с учетом ожидаемого увеличения его воздействия (см. таблицу 1 и разделы 4.2., 4.4.).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза $C_{\max}$ и AUC розувастатина (см. раздел 4.4.). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, фармакодинамическое взаимодействие возможно. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (≥ 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 в монотерапии (см. раздел 4.4.). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах пациентам рекомендуется начальная доза препарата Розукард 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы 4.2., 4.3., 4.4.).

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения нежелательных реакций из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом Розукард и эзетимибом.

Антациды

Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

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

Изоферменты системы цитохрома P450

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ингибитором или индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается

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

Тикагрелор

Применение тикагрелора может приводить к развитию почечной недостаточности и оказывать влияние на выведение розувастатина с мочой, что повышает риск накопления розувастатина. В ряде случаев совместное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению концентрации КФК и развитию рабдомиолиза.

Клопидогрел

Было доказано, что клопидогрел повышает экспозицию розувастатина у пациентов в 2 раза (AUC) и в 1,3 раза ($C_{\max}$) после приема клопидогрела в дозе 300 мг и в 1,4 раза (AUC) без влияния на показатель $C_{\max}$ после повторного приема клопидогрела в дозе 75 мг.

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

Следует корректировать дозу розувастатина при необходимости его одновременного применения с другими лекарственными средствами, которые увеличивают экспозицию розувастатина. Лечение следует начинать с дозы розувастатина 5 мг 1 раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции (AUC) примерно в 2 раза или более. Суточная доза розувастатина должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую при применении дозы 40 мг в сутки без взаимодействующих лекарственных препаратов, например, 20 мг розувастатина с гемфибрилом (1,9-кратное увеличение) или 10 мг розувастатина в комбинации с атазанавиром/ритонавиром (3,1-кратное увеличение).

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

Ледипасвир/софосбувир

Одновременное применение розувастатина с ледипасвиром/софосбувиром может значительно увеличить концентрацию розувастатина (отмечается увеличение AUC в несколько раз), что связано с повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз.

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

Режим применения сопутствующих препаратов	Режим применения розувастатина	Изменение AUC
Увеличение AUC в 2 раза и более		
Софосбувир 400 мг/велпатасвир 100 мг/воксилапревир 100 мг)+воксилапревир 100 мг 1 р/сут, 15 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 7,4 раза
Циклоспорин 75-200 мг 2 р/сут, 6 месяцев	10 мг 1 р/сут, 10 дней	↑ в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 р/сут, 5 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 5,2 раза
Белумосудил 200 мг 1 р/сут, 4 дня	10 мг, однократный прием	↑ в 4,6 раза
Регорафениб 160 мг 1 р/сут, 14 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 р/сут, 8 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 р/сут	10 мг, однократный прием	↑ в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 р/сут, 14 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	↑ в 2,5 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 р/сут, 11 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибренасвир 120 мг 1 р/сут, 7 дней	5 мг, однократный прием	↑ в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 17 дней	20 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 р/сут	10 мг, однократный прием	↑ в 2,1 раза
Клопидогрел (в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг через 24 часа)	20 мг, однократный прием	↑ в 2 раза
Клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом дозы 75 мг 1 р/сут, 7 дней	40 мг 1 р/сут	↑ в 2 раза ↑ в 1,4 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 р/сут	20 мг, однократный прием	↑ в 2 раза
Увеличение AUC менее чем в 2 раза		
Фебуксостат 120 мг 1 р/сут	10 мг, однократный прием	↑ в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 р/сут, 7 дней	80 мг, однократный прием	↑ в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 р/сут, 5 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 7 дней	10 мг 1 р/сут, 7 дней	↑ в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 р/сут, 11 дней	10 мг, однократный прием	↑ в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 р/сут	Нет данных	↑ в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг, 1 р/сут, 5 дней	10 мг, однократный прием	**↑ в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг, 1 р/сут, 14 дней	10 мг 1 р/сут, 14 дней	**↑ в 1,2 раза
Снижение AUC		
Эритромицин 500 мг 4 р/сут, 7 дней	80 мг, однократный прием	↓ на 20 %
Байкалин (шлемник байкальский) 50 мг 3 р/сут, 14 дней	20 мг, однократный прием	↓ на 47 %
Отсутствие изменения AUC		
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 8 дней	10 мг, однократный прием	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 р/сут, 5 дней	10 мг, однократный прием	↔
Фенофибрат 67 мг 3 р/сут, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг 1 р/сут, 7 дней	20 мг, однократный прием	↔
Кетоконазол 200 мг 2 р/сут, 7 дней	80 мг, однократный прием	↔
Флуконазол 200 мг 1 р/сут, 11 дней	80 мг, однократный прием	↔
* Данные, указанные как кратность изменения показателя, представляют собой простое отношение значений, полученных при комбинированной терапии и при монотерапии розувастатином. Данные, указанные как процентное изменение показателя, отражают выраженную в процентах разницу между значениями, полученными при комбинированной терапии и при монотерапии розувастатином.		

Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений - значком ↔, уменьшение - значком ↓.
** Было выполнено несколько исследований по оценке взаимодействия розувастатина в разных дозах с другими лекарственными препаратами; в таблице представлены наиболее значимые данные.
1 р/сут — 1 раз в сутки; 2 р/сут — 2 раза в сутки; 3 р/сут — 3 раза в сутки; 4 р/сут — 4 раза в сутки

Влияние применения розувастатина на другие препараты.

Антагонисты витамина К

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, применение или повышение доз розувастатина у пациентов, одновременно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другой антикоагулянт кумаринового ряда), может привести к повышению международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема или уменьшение дозы розувастатина сопровождается снижением МНО. В таких случаях рекомендуется выполнять надлежащий мониторинг МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению участниками исследований розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась в рамках клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

Данные исследований по оценке лекарственных взаимодействий с определенными препаратами указывают, что клинически значимое взаимодействие розувастатина с дигоксином маловероятно.

Фузидовая кислота

Исследования лекарственного взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводились. При одновременном приеме статинов и препаратов фузидовой кислоты системного действия риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается. Механизм такого взаимодействия (фармакокинетическое, фармакодинамическое или смешанное) не установлен. У пациентов, получавших данную комбинацию, были зарегистрированы случаи развития рабдомиолиза (включая несколько летальных исходов).

У пациентов, которым требуется обязательное применение системных препаратов фузидовой кислоты, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Розукард противопоказан при беременности.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции. Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом прием розувастатина должен быть немедленно прекращен, а пациентка предупреждена о потенциальном риске для плода.

Лактация

Препарат Розукард противопоказан в период грудного вскармливания.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Розукард на способность управлять транспортным средством и механизмами. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, препарат Розукард не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме препарата Розукард, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Менее 4% пациентов, получавших розувастатин в контролируемых клинических исследованиях, досрочно прекратили участие вследствие развития нежелательных реакций. Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций носит, в основном, дозозависимый характер.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлен профиль нежелательных реакций для розувастатина, составленный на основании данных из клинических исследований и обширного пострегистрационного опыта. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс по классификации	Частота	Нежелательные эффекты
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек
Эндокринные нарушения	Часто	Сахарный диабет ¹
Психические нарушения	Частота неизвестна	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль Головокружение
	Очень редко	Полинейропатия Потеря памяти
	Частота неизвестна	Периферическая нейропатия Нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения) 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
	Очень редко	Желтуха Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	Кожный зуд Кожная сыпь Крапивница
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) ²
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия
	Редко	Миопатия (включая миозит) Рабдомиолиз Волчаночноподобный синдром Разрыв мышц
	Очень редко	Артралгия
	Частота неизвестна	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом связок Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Частота неизвестна	Отек

¹ Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек

У пациентов, получавших розувастатин, отмечалась преимущественно канальцевая протеинурия, выявляемая при помощи индикаторных полосок. Изменение содержания белка в моче от полного отсутствия или следов до показателя ++ и более отмечалось в любой период лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших дозы 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, получавших дозу 40 мг. При применении дозы 20 мг отмечалось незначительное положительное изменение (от полного отсутствия или следов до показателя +). В большинстве случаев протеинурия становится менее выраженной или разрешается спонтанно при продолжении терапии. Анализ данных клинических исследований и опыт пострегистрационного применения препарата до настоящего времени свидетельствуют об отсутствии причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших розувастатин, отмечались случаи развития гематурии, которая согласно данным клинических исследований, развивалась очень редко.

Нарушения со стороны скелетных мышц

При применении препарата Розукард во всех дозах и, в особенности, при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии (включая миозит), в редких случаях - рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью или без нее.

У пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение активности КФК, которое в большинстве случаев было слабовыраженным, бессимптомным и временным. При увеличении активности КФК (более чем в 5 раз относительно ВГН) прием препарата должен быть прекращен.

Нарушения со стороны печени

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз, которое в большинстве случаев было слабовыраженным, бессимптомным и временным.

При применении некоторых статинов наблюдаются следующие нежелательные явления:

- эректильная дисфункция;
- исключительно редкие случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении) (см. раздел 4.4.).

Зарегистрированная частота развития рабдомиолиза, серьезных осложнений со стороны почек и серьезных осложнений со стороны печени (включающих в себя преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была более высокой при 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

тел./факс: +375 17 242 00 29

адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

интернет-сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

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

Специфического лечения при передозировке нет. Рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль показателей функции печени и 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 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) в мевалонат, предшественник ХС.

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и уменьшению общего количества частиц ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакодинамические эффекты

Препарат Розукард снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрации АпоВ, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрации АпоА-I (см. таблицы 2 и 3), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии, и через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Как правило, максимальный ответ достигается через 4 недели и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (типы IIa и IIb по Фредриксону) (скорректированное среднее процентное изменение относительно исходного значения)

Доза	N	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (типы IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение относительно исходного значения)

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

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

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

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших препарат Розукард в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

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

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий - ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа». Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0,0145 мм/год [95% доверительный интервал от -0,0196 до -0,0093; $p < 0,0001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12%/год (недостойное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12%/год ($p < 0,0001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшен 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 не является

рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Распределение

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения – 134 л. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90 %.

Биотрансформация

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными метаболитами розувастатина 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 циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Элиминация

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть – почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА - редуктазы в процесс «печеночного» захвата препарата вовлечен специфический мембранный переносчик - полипептид, транспортирующий органический анион ОАТР1В1, выполняющий важную роль в выведении розувастатина печенью.

Линейность

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

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести плазменные концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняются. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови выше в 3 раза, а N-десметилрозувастатина - в 9 раз, 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 печеночной недостаточностью разной степени тяжести данные, подтверждающие повышенное воздействие розувастатина у пациентов с оценкой 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью, отсутствовали. Однако у двух пациентов с оценками 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечалось увеличение системного воздействия препарата как минимум в 2 раза по сравнению с пациентами с более низкими оценками по указанной шкале. Опыт применения препарата у пациентов с оценкой выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Пол и возраст

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

Раса

Результаты фармакокинетических исследований указывают на приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация – время») и $C_{\max}$ у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с представителями европеоидной расы. У пациентов индийского происхождения выявлено увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ приблизительно в 1,3 раза. Результаты популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий фармакокинетики препарата у представителей европеоидной и негроидной расы.

Генетический полиморфизм

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910/5

Макрогол 6000

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 15 таблеток в блистере из Алю/Алю. По 3, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток (для дозировок 10 мг, 20 мг), по 3 или 9 блистеров по 10 таблеток (для дозировки 40 мг) и по 2, 4 или 6 блистеров по 15 таблеток (для дозировок 10 мг, 20 мг) помещены в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

адрес: 220004 Минск, ул. Димитрова, д. 5, офис 5/40

тел.: +375-17-329-0770

адрес электронной почты: belarus.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001996)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20 марта 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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