

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

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Розувастатин – ВЕРТЕКС, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Розувастатин – ВЕРТЕКС, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Розувастатин – ВЕРТЕКС, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,0 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

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

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10,0 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

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

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20,0 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

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

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,0 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской с каждой стороны, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской с каждой стороны, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Розувастатин – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых от 18 лет:

- первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидоснижающей терапии (например, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП);

- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов.

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

При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией ХС и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел 5.1.).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при применении 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 недель терапии может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел 4.4.). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат Розувастатин – ВЕРТЕКС 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 Розувастатин – ВЕРТЕКС необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости проводится коррекция дозы).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) применение препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС противопоказано.

Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК < 30–60 мл/мин) (см. разделы 4.3. и 5.1.).

Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Розувастатин – ВЕРТЕКС противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев (см. раздел 4.4.). Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

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

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение розувастатина в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые

могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел 4.3.). При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая терапия

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

Дети

Безопасность и эффективность Розувастатин – ВЕРТЕКС у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Розувастатин – ВЕРТЕКС противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Опыт применения розувастатина в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

Для препарата в суточной дозе 5 мг, 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 ($КК < 30$ мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина (для препаратов в суточной дозе 10 мг и 20 мг);
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие адекватных методов контрацепции (см. раздел 4.6.);
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений.

Для препарата в суточной дозе 40 мг:

- гиперчувствительность к розувастатину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - нарушение функции почек средней тяжести ($КК < 60$ 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 плазменной концентрации розувастатина в крови;
 - одновременный прием фибратов;
 - пациенты монголоидной расы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Для препарата *Розувастатин – ВЕРТЕКС* в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза: нарушение функции почек, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других

ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (см. разделы 4.5. и 5.1.);

- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 65 лет;
- состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;
- расовая принадлежность (пациенты монголоидной расы);
- одновременное применение с фибратами (см. раздел 4.5.);
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС в суточной дозе 40 мг:

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

Пациенты с нарушением функции печени

Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. разделы 4.4. и 5.1.).

Дети

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

В настоящее время не рекомендуется применять розувастатин у детей до 18 лет.

Особые указания

Почечные эффекты

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась

канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

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

До начала терапии

При назначении препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС, так же как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел 4.4.). Необходимо рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз превышает ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с ВГН).

Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммунно-опосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной системы и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессантами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении Розувастатин – ВЕРТЕКС и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы 4.3., 4.5.).

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

Функция печени

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

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

Этнические группы

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

Интерстициальная болезнь легких

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

Сахарный диабет 2-го типа

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

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

Вспомогательные вещества

Препарат Розувастатин – ВЕРТЕКС содержит лактозы моногидрат и противопоказан пациентам с непереносимостью лактозы, полным дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние одновременного применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

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

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Розувастатин не

влияет на плазменную концентрацию циклоспорино. Совместное применение розувастатина с циклоспорином противопоказано (см. раздел 4.3.).

Ингибиторы протеазы

Совместное применение розувастатина с определенными ингибиторами протеазы ВИЧ или с комбинацией ингибиторов протеазы ВИЧ может увеличить AUC розувастатина до 7 раз (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и C_{max} розувастатина соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел 4.4.). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в липидснижающих дозах (> 1 г/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.). Прием препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы 4.3. и 4.4.). Такие пациенты должны начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между препаратом 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 часа 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 ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

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

Дозу препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими AUC розувастатина. Если ожидается увеличение AUC в 2 раза и более, начальная доза препарата должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата так, чтобы ожидаемая AUC розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение AUC в 3,1 раза), с гемфиброзилом – 20 мг (увеличение AUC в 1,9 раза).

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

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

Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раз		
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC ¹ розувастатина
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир 100 мг один раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза

Циклоспорин 75–200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг два раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг один раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг один раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг два раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг один раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем по 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг два раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза ²
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза ²
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

¹Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при

монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

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

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

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К (АВК)

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения или увеличение дозы препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС у пациентов, получающих одновременно АВК (например, варфарин или другие противосвертывающие средства кумаринового ряда), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена препарата или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данных препаратов. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные средства

Дигоксин

На основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота

Исследования лекарственного взаимодействия розувастатина с фузидовой кислотой не проводились. При одновременном проведении системной терапии фузидовой кислотой и

статинами может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим, или и тем и другим) пока не изучен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе, с летальным исходом) у пациентов, применявших данную комбинацию.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Розувастатин противопоказан при беременности.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

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

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

Лактация

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

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, препарат Розувастатин – ВЕРТЕКС не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией (во время терапии может возникать головокружение).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме препарата Розувастатин – ВЕРТЕКС, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых клинических исследованиях менее 4 % пациентов, получавших розувастатин, досрочно завершили участие в исследовании в связи с нежелательными реакциями. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер.

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения:

очень часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;

редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$;

частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения:

часто – сахарный диабет¹.

Психические нарушения:

частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

очень редко – полинейропатия, потеря памяти;

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

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна – глазная миастения.

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

частота неизвестна – кашель, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – запор, тошнота, боли 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 подкожных тканей:

нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

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

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 сухожилия, 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 (концентрация глюкозы в крови натощак $>5,6$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов (ТГ), артериальная гипертензия в анамнезе).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение со стороны почек

У некоторых пациентов, принимавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются менее чем у 1 % пациентов, получающих розувастатин в дозе 10–20 мг, и приблизительно у 3 % пациентов, получающих 40 мг розувастатина.

Незначительное изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. Обзор результатов клинических исследований и пострегистрационного опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым прогрессирующим заболеванием почек.

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

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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

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

Нарушения со стороны печени

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

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных явлениях:

- Сексуальная дисфункция.
- Сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препаратов.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: npr@roszdravnadzor.gov.ru, info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфического лечения при передозировке розувастатина не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК.

Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10AA07

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, ТГ, повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС липопротеидов невысокой плотности (ХС-нелПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. таблицы 2 и 3), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

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

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-нелПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во пациентов	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

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

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

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

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 3).

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

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45–70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней 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 ТКИМ.

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

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %), является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин; лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМК-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

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

Возраст и пол

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

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

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

Генетический полиморфизм

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

[Гипромеллоза

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

Железа оксид красный (железа оксид)]

или

[Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), железа оксид красный (железа оксид)]

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

[Гипромеллоза

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

Железа оксид красный (железа оксид)]

или

[Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), железа оксид красный (железа оксид)]

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

[Гипромеллоза

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

Железа оксид красный (железа оксид)]

или

[Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), железа оксид красный (железа оксид)]

Розувастатин – ВЕРТЕКС, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

[Гипромеллоза

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

Железа оксид красный (железа оксид)]

или

[Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), железа оксид красный (железа оксид)]

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Для дозировки 5 мг

10, 14, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из непрозрачной пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой или материала комбинированного на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Для дозирок 10 мг и 20 мг

10, 14 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из непрозрачной пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой или материала комбинированного на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Для дозировки 40 мг

6, 7, 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из непрозрачной пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой или материала комбинированного на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой.

5 контурных ячейковых упаковок по 6 таблеток, 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных

ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru, vertex@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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