

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

Розувастатин - ТАД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Розувастатин - ТАД, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Розувастатин - ТАД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Розувастатин - ТАД, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

Розувастатин - ТАД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Розувастатин - ТАД, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Розувастатин - ТАД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Розувастатин - ТАД, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розувастатин - ТАД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Розувастатин - ТАД, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Розувастатин - ТАД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Розувастатин - ТАД, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Розувастатин - ТАД показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

До начала терапии препаратом Розувастатин - ТАД 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 целевым концентрациям липидов в плазме крови.

После 2–4 недель терапии и (или) при повышении дозы препарата Розувастатин - ТАД необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Режим дозирования

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

При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией ХС в плазме крови и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, необходимо также учитывать потенциальный риск развития

нежелательных реакций. В случае необходимости доза может быть увеличена через 4 недели (см. раздел 5.1.).

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) применение препарата Розувастатин - ТАД противопоказано. Применение препарата Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг в сутки пациентам с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) противопоказано (см. разделы 4.4., 5.2.). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза препарата Розувастатин - ТАД составляет 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у пациентов монголоидной расы (см. раздел 4.4.). Это следует учитывать при назначении препарата Розувастатин - ТАД данной группе пациентов. При необходимости применения доз 10 мг и 20 мг в сутки у пациентов монголоидной расы рекомендуемая начальная доза препарата Розувастатин - ТАД составляет 5 мг в сутки. Применение препарата Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг в сутки у пациентов монголоидной расы противопоказано (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции площади под кривой «концентрация-время» (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин - ТАД составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. разделы 4.4., 5.2.).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Применение препарата Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг у пациентов с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии, противопоказано (см. раздел 4.3.). При необходимости применения доз 10 мг и 20 мг в сутки рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг в сутки (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1, полипептидом транспорта органических анионов, участвующим в захвате статинов гепатоцитами, и BCRP, эффлюксным транспортером). При одновременном применении препарата Розувастатин - ТАД с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и (или) типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4., 4.5.). Следует ознакомиться с инструкцией по применению вышеуказанных препаратов перед их назначением одновременно с препаратом Розувастатин - ТАД. В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин - ТАД. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить соотношение «польза – риск» сопутствующей терапии препаратом Розувастатин - ТАД и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5.).

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы.

Дети

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

Способ применения

Внутрь, таблетку не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой, возможен прием препарата в любое время суток независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

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

Прием препарата в суточной дозе 40 мг противопоказан пациентам с 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 плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов;

- пациенты монголоидной расы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Розувастатин - ТАД следует применять с осторожностью при следующих состояниях: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги.

При приеме суточной дозы 40 мг

Нарушение функции почек легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром заболевании или прогрессировании имеющегося заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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

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

Определение сывороточной активности креатинфосфокиназы (КФК)

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

До начала терапии

При назначении препарата Розувастатин - ТАД, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность. Необходимо оценить соотношение «польза – риск» назначаемой терапии и проводить клинический мониторинг.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять сывороточную активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если сывороточная активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если сывороточная активность КФК не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают, а сывороточная активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении приема препарата Розувастатин - ТАД или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении за пациентом. Рутинный контроль сывороточной активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

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

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (≥ 1 г в сутки), азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Розувастатин - ТАД и гемфиброзила не рекомендуется. Должно быть тщательно взвешено соотношение «польза – риск» при совместном применении препарата Розувастатин - ТАД и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Препарат Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг в сутки противопоказан для совместного применения с фибратами (см. разделы 4.3., 4.5.).

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

Функция печени

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

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

Этнические особенности

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких. Проявлениями заболевания могут быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка).

При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2-го типа

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние одновременно применяемых препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата 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. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Циклоспорин

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

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием с ингибитором протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к 3-кратному и 7-кратному увеличению AUC и максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) розувастатина соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения его экспозиции (см. разделы 4.2., 4.4., Таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC в 2 раза (см. раздел 4.4.). Основываясь на данных специфических исследований по изучению взаимодействия, не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в липидснижающих дозах (≥ 1 г в сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии. Одновременное применение фибратов и препарата Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг противопоказано (см. разделы 4.3., 4.4.). У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг в сутки.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Антациды

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

Эритромицин

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

Изоферменты системы цитохрома P450

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

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

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

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

Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин - ТАД, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розувастатин - ТАД при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг

(увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром = 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

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

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

Режим сопутствующей терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 2 и более раза		
Софосбувир 400 мг/ велпатасвир 100 мг/ воксилапревир 100 мг + воксилапревир 100 мг 1 раз в сутки 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Роксадустат 200 мг 4 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаседениб 100 мг 1 раз в сутки, 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Тафамидис 61 мг 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки с 3-го по 9-й день	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза

Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Эльтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

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

**Было проведено несколько исследований по изучению взаимодействия разных доз розувастатина, в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

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

Влияние применения розувастатина на одновременно применяемые препараты

Антагонисты витамина К

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

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

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

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные препараты

Дигоксин

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

Фузидовая кислота

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

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение препаратом Розувастатин - ТАД следует прекратить на период приема фузидовой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Розувастатин - ТАД противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Беременность

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

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Лактация

Розувастатин выделяется с молоком у крыс. Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком у человека отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Фертильность

Данные о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию отсутствуют.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. В контролируемых клинических исследованиях розувастатина менее 4 % пациентов досрочно завершили участие в них в связи с развитием нежелательных реакций.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции были зарегистрированы в ходе клинических исследований розувастатина и в период его пострегистрационного применения. Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Таблица 2. Нежелательные реакции по данным клинических исследований и пострегистрационного применения

СОК	Нежелательные реакции	Розувастатин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек)	Редко
Эндокринные нарушения	Сахарный диабет ¹	Часто
Психические нарушения	Депрессия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Головокружение	Часто
	Полинейропатия	Очень редко
	Потеря памяти	Очень редко
	Периферическая нейропатия	Частота неизвестна
	Нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения)	Частота неизвестна
	Миастения гравис	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Глазная миастения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Частота неизвестна
	Одышка	Частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор	Часто
	Тошнота	Часто
	Боль в животе	Часто
	Панкреатит	Редко
	Диарея	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови	Редко
	Желтуха	Очень редко
	Гепатит	Очень редко
Нарушения со стороны	Кожный зуд	Нечасто

КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ	Кожная сыпь	Нечасто
	Крапивница	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона	Частота неизвестна
	Лихеноидная лекарственная сыпь	Частота неизвестна
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия	Часто
	Миопатия (включая миозит)	Редко
	Рабдомиолиз	Редко
	Артралгия	Очень редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	Частота неизвестна
	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия	Частота неизвестна
	Волчаночноподобный синдром	Редко
	Разрыв мышцы	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Гематурия	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Гинекомастия	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто
	Отеки	Частота неизвестна

¹Частота встречаемости зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышение концентрации триглицеридов (ТГ) в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития нежелательных реакций при применении розувастатина зависит от дозы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны почек

У пациентов, получавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших розувастатин в дозе 10–20 мг и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или спонтанно исчезает при продолжении лечения. При обзоре данных, полученных в клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении, не было выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

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

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозировках и в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих нарушениях со стороны скелетной

мускулатуры: миалгия, миопатия (включая миозит) и (в редких случаях) рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

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

Нарушения со стороны печени

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина у небольшого числа пациентов наблюдалось дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и кратковременным.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях: сексуальная дисфункция, исключительно редкие случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел 4.4.). Частота развития рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (преимущественно связанных с повышением активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови) была выше на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Специфического лечения при передозировке не существует. Рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и сывороточной активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10AA07.

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенные сывороточные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, ТГ, повышает сывороточную концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает сывороточные концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС-неЛПВП, холестерина-липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. Таблицы 3 и 4), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

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

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
5 мг	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Клиническая эффективность

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

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная сывороточная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема

препарата в дозе 10 мг сывороточная концентрация ХС-ЛПНП достигала значений менее 3 ммоль/л.

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

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

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной сывороточной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. Таблицу 4). Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (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 сывороточной концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» [ТКИМ] сонных артерий) изучалось влияние розувастатина на ТКИМ. Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг в сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал (ДИ) 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 розувастатина 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 17 802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0,001$) со снижением относительного риска на 44 %. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95 %, ДИ 0,40–0,68, $p < 0,001$), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 %, ДИ 0,30–0,70) и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 %, ДИ 0,67–0,97, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был в целом схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим ХС и метаболизирующим ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Биотрансформация

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

N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Элиминация

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

Возраст и пол

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

Этнические группы

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения $T_{1/2}$ у пациентов с 7 баллами и менее по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8–9 баллов по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение системной экспозиции, по крайней мере, в 2 раза по сравнению с пациентами с меньшим количеством баллов. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном ведении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь у собак, но не у обезьян. Кроме этого, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, массы тела помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактоза

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

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

Макрогол-6000
Титана диоксид (E171)
Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

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

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

1, 2, 3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток), или 1, 2, 4 или 6 блистеров (по 14 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг

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

2, 4, 8 или 12 блистеров (по 7 таблеток), или 1, 2, 3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия
ТАД Фарма ГмбХ
Хайнц-Ломанн-Штрассе 5, 27472 Куксхафен
Телефон: +49 (4721) 606-0
Факс: +49 (4721) 606-333
Адрес электронной почты: info@tad.de

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000125)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Розувастатин - ТАД доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.