

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

Розарт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розарт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розарт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розарт, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин

Розарт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,21 мг розувастатина кальция (в пересчете на розувастатин 5,00 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 50,08 мг (см. раздел 4.4.).

Розарт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10,42 мг розувастатина кальция (в пересчете на розувастатин 10,00 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 100,17 мг (см. раздел 4.4.).

Розарт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20,83 мг розувастатина кальция (в пересчете на розувастатин 20,00 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 200,34 мг (см. раздел 4.4.).

Розарт, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 41,68 мг розувастатина кальция (в пересчете на розувастатин 40,00 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 179,49 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розарт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне таблетки и гладкие на другой.

Розарт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с риской на одной стороне таблетки и гравировкой «10» на другой.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Розарт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне таблетки и гравировкой «20» на другой.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Розарт, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с риской на одной стороне таблетки и гравировкой «40» на другой.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Розарт показан взрослым в возрасте от 18 лет:

- Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (типа IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких

как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала терапии препаратом Розарт пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать 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 Розарт, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Розарт 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина у пациента и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития нежелательных реакций. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел 5.1.).

В связи с возможным развитием нежелательных реакций при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата (см. раздел 4.8.), увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой 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 врача (см. раздел 4.4.). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

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) менее 30 мл/мин) применение препарата Розарт противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг у пациентов с нарушением функции почек

средней степени тяжести (КК 30 – 60 мл/мин) (см. разделы 4.3. и 5.2.). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Розарт 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 японцев и китайцев (см. раздел 4.4.). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розарт данным группам пациентов.

При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (площадь под кривой «концентрация – время», или 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 Розарт составляет 20 мг 1 раз в сутки (см. разделы 4.4., 4.5., 5.2.).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии. 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 Розарт 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 за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4., 4.5.). Следует ознакомиться с инструкциями по применению (листочками-вкладышами) этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розарт. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розарт. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розарт и рассмотреть

возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутри, запивая водой, не разжевывая, независимо от времени суток и приема пищи.

Таблетку 10 мг, 20 мг или 40 мг можно разделить на равные дозы.

4.3. Противопоказания

Для препарата Розарт в суточной дозе 5 мг, 10 мг, 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)
- Нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин)
- Миопатия
- Одновременный прием циклоспорина
- Применение у женщин, не пользующихся адекватными методами контрацепции
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.)
- Пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений

Для препарата Розарт в суточной дозе 40 мг:

- Гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
- Одновременный прием циклоспорина
- Применение у женщин, не пользующихся адекватными методами контрацепции
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.)
- Пациенты с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - 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

С осторожностью

Для препарата Розарт в суточной дозе 5 мг, 10 мг, 20 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса), одновременное применение с фибратами (см. раздел 5.2.), заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, или неконтролируемые судорожные припадки.

Для препарата Розарт в суточной дозе 40 мг

Нарушение функции почек легкой степени тяжести (КК более 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 5.2.).

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 Розарт 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, 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 верхнюю границу нормы), 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 верхнюю границу нормы).

До начала терапии

При назначении розувастатина, также, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность (см. «С осторожностью» в разделе 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 по сравнению с верхней границей нормы), или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК повышена не более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розарт 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 иммуно-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 и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

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 Розарт следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах

миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

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 Розарт и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата Розарт и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Противопоказан прием препарата Розарт 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 Розарт необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Функция печени

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Розарт следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

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

Особые популяции. Этнические группы

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Розарт.

Интерстициальная болезнь легких

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

Сахарный диабет 2 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние одновременного приема других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для определенных белков-транспортеров, 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 и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1 в разделе 4.5., разделы 4.2., 4.4.).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина были, в среднем, в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. таблицу 1 в разделе 4.5.). Препарат Розарт противопоказан пациентам, одновременно принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременное применение этих лекарственных средств не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием ингибиторов протеазы ВИЧ и розувастатина может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1 в разделе 4.5.). 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 максимальной концентрации (C_{max}) розувастатина соответственно. Одновременное применение препарата Розарт и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы препарата Розарт на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. таблицу 1 и разделы 4.2. и 4.4.).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина (см. раздел 4.4.).

Основываясь на данных специфических исследований по изучению взаимодействий, не ожидается значимого фармакокинетического 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, вероятно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии. Прием препарата Розарт в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы 4.3. и 4.4.). Таким пациентам рекомендуется 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 в разделе 4.5.). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов в форме суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксид, приводило к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антацид применялся 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 $C_{\max}$ розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов 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 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 Розарт следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розарт составляет 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розарт так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного приема лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розарт при одновременном применении с гемфиброзилом – 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

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

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

Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина ¹
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг – 100 мг – 100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75 – 200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
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
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза

Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина ¹
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 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 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
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина ¹
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раз 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 ²
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза ²
Снижение AUC розувастатина		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина ¹
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 %

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 процентах (%) между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

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

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывали 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; фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней.

Влияние приема розувастатина на одновременно применяемые препараты

Антагонисты витамина К

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

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивало 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 ГЗТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект при применении данных препаратов. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные взаимодействия

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 Розарт следует прекратить на период приема фузидовой кислоты (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Розарт противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

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

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

Лактация

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

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

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе, требующей повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме препарата Розарт 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлен профиль нежелательных реакций при приеме розувастатина по данным клинических исследований и широкого постмаркетингового применения.

Частота возникновения нежелательных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Тромбоцитопения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек
Эндокринные нарушения	Часто	Сахарный диабет ¹
Психические нарушения	Частота неизвестна	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Очень редко	Полинейропатия, потеря памяти
	Частота неизвестна	Периферическая нейропатия, нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары), миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Глазная миастения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Кашель, одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Запор, тошнота, боль в животе
	Редко	Панкреатит
	Частота неизвестна	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
	Очень редко	Желтуха, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожный зуд, 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 мышцы
	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

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

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций, как правило, зависит от дозы.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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 10 – 20 мг розувастатина, 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 исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. Обзор результатов клинических исследований и постмаркетингового опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия. Результаты клинических исследований показывают, что данная реакция возникает редко.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении всех доз розувастатина и, в особенности, при приеме доз, 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, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) 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 трансаминаз, при этом большинство случаев были незначительными, бессимптомными и кратковременными.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Сексуальная дисфункция.

Сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препарата (см. раздел 4.4.).

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

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфического лечения при передозировке розувастатина нет. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функции жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: С10АА07

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина 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.

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

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Розарт, 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	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	- 7	- 5	3	- 3	- 7	- 3	0
5 мг	17	- 45	- 33	13	- 35	- 44	- 38	4
10 мг	17	- 52	- 36	14	- 10	- 48	- 42	4
20 мг	17	- 55	- 40	8	- 23	- 51	- 46	5
40 мг	18	- 63	- 46	10	- 28	- 60	- 54	0

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

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	- 3	2	2	6
5 мг	25	- 21	- 28	- 24	3	- 29	- 25	- 24

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
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 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 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 2). Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания триглицеридов 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 концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий –ТКИМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа».

Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на –0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал от –0,0196 до –0,0093; $p < 0,0001$]. По сравнению с исходными

значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12 %/год (недостовверное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12 %/год ($p < 0,0001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между 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 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 %.

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

Распределение

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 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 неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Элиминация

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, 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 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 европеоидов и представителей негроидной расы.

Пациенты с нарушением функции почек

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 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 на гемодиализе была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции печени

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина у пациентов с 7-ю баллами и менее по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза по сравнению с пациентами с меньшим количеством баллов. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Розарт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Кросповидон, тип В

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия гидрокарбонат

Магния стеарат

Пленочная оболочка – Опадрай II желтый 33K82698:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза-6 cP

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Железа оксид желтый (E172)

Розарт, 10 мг, 20 мг, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Кросповидон, тип В

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия гидрокарбонат

Магния стеарат

Пленочная оболочка – Опадрай розовый II 30K84560:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза-6 сР

Титана диоксид (Е171)

Триацетин

Железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Розарт, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Розарт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Розарт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Розарт, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой). По 3 или 9 блистеров с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002399)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПРЕВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24.05.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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