

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные 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.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

На поперечном разрезе ядро белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

До начала терапии препаратом пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевой концентрации липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), должна составлять 5 мг или 10 мг препарата один раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск

развития побочных эффектов. В случае необходимости, через 4 недели врач может увеличить дозу (см. раздел 5.1).

В связи с возможным развитием побочных эффектов 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 недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел 4.4). Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

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

После 2–4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости проводится коррекция дозы). Применение препарата в более высокой дозе, чем 40 мг, не оправдано в связи с усилением побочных эффектов и в большинстве случаев не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 30–60 мл/мин) (см. разделы 4.4, 5.2).

Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев (см. раздел 4.4). Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении

препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел 4.3).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» (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 составляет 20 мг один 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 (см. раздел 4.3). При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел 4.4).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с полипептидом транспорта органических анионов, участвующем в захвате статинов гепатоцитами (OATP1B1) и эффлюксным транспортером (BCRP)). При совместном применении розувастатина 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 возрастать риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4, 4.5). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с розувастатином. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5).

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Для препарата РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг:

- Гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные методы контрацепции.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Для препарата РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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 активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).
- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих адекватные методы контрацепции.
- Гипотиреоз.
- Заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе).

- Миотоксичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе.
- Чрезмерное употребление алкоголя.
- Состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови.
- Одновременное применение фибратов.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
- Пациенты монголоидной расы.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Для препарата РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ в суточной дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг

- Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, 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 (пациенты монголоидной расы).
- Одновременное применение с фибратами (см. разделы 4.5, 5.2).
- Заболевания печени в анамнезе.
- Сепсис.
- Артериальная гипотензия.
- Обширные хирургические вмешательства.
- Травмы.
- Тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, или неконтролируемые судороги.
- Одновременное применение с эзетимибом.

Для препарата в суточной дозе 40 мг:

- Почечная недостаточность 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, неконтролируемые судороги.
- Одновременное применение с эзетимибом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные или опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует (см. разделы 4.4, подраздел «Особые указания», 5.1).

Особые указания

Почечные эффекты

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг/сут), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

При применении розувастатина во всех дозировках, особенно в дозах более 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: 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 (в 5 раз выше верхней границы нормы), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

До начала терапии

При назначении розувастатина, также, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами

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

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 (более 1 г/сут), 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 розувастатина и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием розувастатина 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 розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости проводится коррекция дозы).

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 ВЕЛФАРМ следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Печень

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

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 европеоидной расы (см. разделы 4.2, 5.2).

Интерстициальное заболевание легких

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

Сахарный диабет 2 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.

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека

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

Вспомогательные вещества

Препарат РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ содержит в своем составе лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1 и разделы 4.2, 4.4).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3).

Ингибиторы протеазы ВИЧ: одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может значительно повышать экспозицию розувастатина (см. Таблицу 1). Одновременное применение 20 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) сопровождается повышением равновесных $AUC_{(0-24)}$ и максимальной концентрации препарата в плазме крови (C_{max}) розувастатина в 2 и 5 раз соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. Таблицу 1 и разделы 4.2, 4.4).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. раздел 4.4). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел 4.4). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 40 мг противопоказано. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг/сут (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4).

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

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

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и его $C_{\max}$ 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 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 цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Фузидовая кислота: исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены пост-маркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо наблюдение пациентов и при необходимости, возможно временное прекращение приема розувастатина.

Взаимодействия с лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 1)

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

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

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Циклоспорин 75–200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедазон 400 мг два раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	**Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	**Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг три раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений

Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %
Регорафениб 160 мг один раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Велпатасвир 100 мг один раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки/дасабувир 400 мг два раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг один раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глеапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза

Примечание: * – Данные, представленные как кратные изменения, представляют собой простое соотношение между одновременным применением и применением только розувастатина. Данные, представленные как изменения в %, представляют собой разницу в % одновременного применения по сравнению с применением одного только розувастатина.

** – Было проведено несколько исследований по изучению взаимодействия разных доз розувастатина, в таблице указано наиболее значительное изменение.

Влияние применения розувастатина на другие лекарственные средства

Антагонисты витамина К: начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ противопоказан при беременности. 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 (см. раздел 4.3).

Лактация

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

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

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

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата РОЗУВАСТАТИН ВЕЛФАРМ на способность управлять транспортными средствами или использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или при выполнении работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение, слабость).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций носит, в основном, дозозависимый характер.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения: часто – сахарный диабет 2 типа.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; очень редко – потеря или снижение памяти; частота неизвестна – периферическая нейропатия, 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, очень редко – желтуха, гепатит; частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно бессимптомно и временно.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз (с острой почечной недостаточностью или без нее), волчаночноподобный синдром, разрыв мышц; очень редко – артралгия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – гематурия.

У пациентов, получающих терапию розувастатином, может выявляться протеинурия. Изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются менее чем у 1 % пациентов, получающих 10–20 мг розувастатина, и приблизительно у 3 % пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме розувастатина в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: частота неизвестна – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астенический синдром; частота неизвестна – периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные: при применении розувастатина также наблюдались следующие изменения лабораторных показателей: гипергликемия, повышение концентрации билирубина в плазме крови, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы в плазме крови, изменение сывороточной концентрации гормонов щитовидной железы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дозозависимое повышение активности КФК в плазме крови наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно является незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК в плазме крови более чем в 5 раз выше верхней границы нормы терапию следует приостановить.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих нежелательных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, повышение концентрации гликированного гемоглобина в крови. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфического лечения или специфического антидота при передозировке розувастатином не существует. Рекомендуются своевременное промывание желудка и симптоматическое лечение, необходим контроль функции печени и активности КФК, а также мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем: гемодиализ неэффективен.

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 осуществляется синтез ХС и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов 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 концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), холестерина нелипопротеинов высокой плотности (ХС-нелПВП), холестерина-липопротеинов очень низкой плотности (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-нелПНП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

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

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное значение по сравнению с исходными значениями)

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	АпоВ	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 3. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по классификации Фредриксона) (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 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 (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. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 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 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. Таблицу 3).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП, однако возможность таких сочетаний должна оцениваться лечащим врачом с учетом возможных рисков (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

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

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

Элиминация

Около 90 % дозы розувастатина выводится в 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/час (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 (нелинейность)

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Пол и возраст

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 европейцами; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европейцев и представителей негроидной расы.

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 к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Кальция гидрофосфата дигидрат

Повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700, пласдон К-17)

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Пленочная оболочка таблетки: [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, кармин, краситель железа оксид желтый].

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 в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

Дополнительно допускается использовать вату медицинскую гигроскопическую, или амортизатор.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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