

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

#### Розувастатин Альфактив, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит розувастатин кальция, эквивалентный 5 мг розувастатина.

#### Розувастатин Альфактив, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит розувастатин кальция, эквивалентный 10 мг розувастатина.

#### Розувастатин Альфактив, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит розувастатин кальция, эквивалентный 20 мг розувастатина.

#### Розувастатин Альфактив, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит розувастатин кальция, эквивалентный 40 мг розувастатина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

#### Розувастатин Альфактив, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета.

#### Розувастатин Альфактив, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с риской с одной стороны.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки

#### Розувастатин Альфактив, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти

белого цвета.

Розувастатин Альфактив, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсулообразные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с риской с одной стороны.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

На поперечном разрезе таблеток любой дозировки ядро от белого до почти белого цвета.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

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

- при первичной гиперхолестеринемии по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанной гиперхолестеринемии (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- при семейной гомозиготной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- при гипертриглицеридемии (тип IV по 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 (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП);
- для первичной профилактики 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 ( $\geq 2$  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**

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

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг препарата Розувастатин Альфактив 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости доза может быть увеличена до большей через 4 недели (см. раздел 5.1).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при 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 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-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розувастатин Альфактив необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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 Розувастатин Альфактив противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) (см. разделы 4.4 и 5.2). Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Препарат Розувастатин Альфактив противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной фазе (см. раздел 4.3).

#### *Этнические группы*

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у пациентов монголоидной расы (см. раздел 4.4). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розувастатин Альфактив данным группам пациентов. При приеме доз 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) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (площадь под кривой «концентрация-время», AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата Розувастатин Альфактив составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 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 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, полипептидом транспорта органических анионов, участвующим в захвате статинов

гепатоцитами, и BCRP, эффлюксным транспортером). При совместном применении препарата Розувастатин Альфактив с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы 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 и 4.5). Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением совместно с препаратом Розувастатин Альфактив. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Розувастатин Альфактив. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Розувастатин Альфактив и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Не требуется коррекция дозы.

#### Дети

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

#### Способ применения

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к розувастатину и/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);
- нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции.

Прием в суточной дозе 40 мг противопоказан пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза:

- нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов гидроксид-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;

- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов;
- пациентам монголоидной расы.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – нарушение функции почек, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное назначение 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.

*При приеме в суточной дозе 40 мг:*

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

##### Особые указания

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

##### *Почечные эффекты*

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

##### *Нарушения со стороны скелетной мускулатуры*

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

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

##### *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, так же, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность, 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 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 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 ( $\geq 1$  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 розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместном с фибратами (см. разделы 4.3 и 4.5).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы розувастатина 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 розувастатина 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 розувастатином.

#### *Особые популяции. Этнические группы*

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

#### *Ингибиторы протеазы ВИЧ*

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

#### *Интерстициальная болезнь легких*

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось 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 интерстициальную болезнь 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.

#### Вспомогательные вещества

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Влияние одновременно применяемых препаратов на розувастатин

*Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин является субстратом для определенных белков-транспортёров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B 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, разделы 4.2 и 4.4).

*Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была, в среднем, в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, одновременно применяющим циклоспорин (см. раздел 4.3). Одновременное применение этих лекарственных средств не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

*Ингибиторы протеазы:* хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием с ингибиторами протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) розувастатина, соответственно.

Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на

основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2, 4.4 и таблицу 1).

*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 ( $\geq 1$  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 розувастатина в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы 4.3 и 4.4). Такие пациенты должны начинать терапию с дозы 5 мг.

*Эзетимиб:* одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между препаратом Розувастатин и эзетимибом в отношении нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

*Антациды:* одновременное применение розувастатина и антацида в форме суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксид, приводило к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект был 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 розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза в более, начальная доза розувастатина составляет 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина 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 розувастатина 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 розувастатина не требуется, если ожидается увеличение экспозиции менее чем в 2 раза, однако, при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг

следует соблюдать осторожность.

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

| <b>Увеличение AUC розувастатина в 2 и более раза</b>                                                                 |                                   |                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином</b>                                                | <b>Режим приема розувастатина</b> | <b>Изменение AUC розувастатина<sup>1</sup></b> |
| Софосбувир/велпатасвир/<br>воксилапревир (400 мг – 100 мг - 100 мг) +<br>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,<br>6 мес.                                                                      | 10 мг 1 раз/сутки,<br>10 дней     | Увеличение в 7,1 раза                          |
| Даролутамид 600 мг 2 раза в сут., 5 дней                                                                             | 5 мг однократно                   | Увеличение в 5,2 раза                          |
| Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней                                                                             | 5 мг однократно                   | Увеличение в 3,8 раза                          |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в<br>сут., 8 дней                                                           | 10 мг однократно                  | Увеличение в 3,1 раза                          |
| Роксадустат 200 мг 4 раз в сут.                                                                                      | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2,9 раза                          |
| Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.                                                                                      | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2,7 раза                          |
| Омбитасвир 25 мг/<br>паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/<br>дасабувир 400 мг 2 раза в сут.                         | 5 мг однократно                   | Увеличение в 2,6 раза                          |
| Терифлуномид                                                                                                         | Нет данных                        | Увеличение в 2,5 раза                          |
| Энаседениб 100 мг 1 раз в сут., 28 дней                                                                              | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2,4 раза                          |
| Гразопревир 200 мг/<br>элбасвир 50 мг 1 раз в сут.                                                                   | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2,3 раза                          |
| Глекапревир 400 мг/<br>пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней                                                      | 5 мг однократно                   | Увеличение в 2,2 раза                          |
| Лопинавир 400 мг/<br>ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней                                                         | 20 мг 1 раз в сут.,<br>7 дней     | Увеличение в 2,1 раза                          |
| Капматиниб 400 мг 2 раза в сутки                                                                                     | 10 мг однократно                  | Увеличение в 2 раза                            |
| Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза),<br>затем 75 мг через 24 ч                                                     | 20 мг однократно                  | Увеличение в 2 раза                            |
| Фосфаматиниб 100 мг 2 раза в сут.                                                                                    | 20 мг однократно                  | Увеличение в 2 раза                            |
| Тафамидис 61 мг 2 раза в сут. в течение<br>первых двух дней, затем 1 раз в сут. с<br>третьего по девятый дни         | 10 мг однократно                  | Увеличение в 1,97 раза                         |
| Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.                                                                                      | 10 мг однократно                  | Увеличение в 1,9 раза                          |

|                                                                       |                                   |                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней                              | 80 мг однократно                  | Увеличение в 1,9 раза                          |
| <b>Увеличение экспозиции розувастатина менее чем в 2 раза</b>         |                                   |                                                |
| <b>Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином</b> | <b>Режим приема розувастатина</b> | <b>Изменение AUC розувастатина<sup>1</sup></b> |
| Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 5 дней                                | 10 мг однократно                  | Увеличение в 1,6 раза                          |
| Дарунавир 600 мг/<br>ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней           | 10 мг 1 раз в сут.,<br>7 дней     | Увеличение в 1,5 раза                          |
| Типранавир 500 мг/<br>ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней         | 10 мг однократно                  | Увеличение в 1,4 раза                          |
| Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.                                       | Нет данных                        | Увеличение в 1,4 раза                          |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней                               | 10 мг однократно                  | Увеличение в 1,4 раза <sup>2</sup>             |
| Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней                                  | 10 мг 1 раз в сутки,<br>14 дней   | Увеличение в 1,2 раза <sup>2</sup>             |
| <b>Снижение AUC розувастатина</b>                                     |                                   |                                                |
| <b>Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином</b> | <b>Режим приема розувастатина</b> | <b>Изменение AUC розувастатина<sup>1</sup></b> |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней                              | 80 мг однократно                  | Снижение на 20 %                               |
| Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней                                 | 20 мг однократно                  | Снижение на 47 %                               |

<sup>1</sup>Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

<sup>2</sup>Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия розувастатина в разных дозах, а в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

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

#### Влияние применения розувастатина на одновременно применяемые препараты

##### *Антагонисты витамина К*

Как и в случае других ингибитором 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*

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 гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данных препаратов. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

#### *Прочие лекарственные препараты*

*Дигоксин*: на основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого 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 розувастатином следует прекратить на период приема фузидовой кислоты.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Беременность

Розувастатин 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 исследованиях на животных были получены ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

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

### Лактация

Розувастатин противопоказан в период грудного вскармливания.

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

### Фертильность

Данные о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию отсутствуют.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей

повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, о которых сообщалось, 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 2 представлен перечень нежелательных реакций при приеме розувастатина по данным клинических исследований и широкого пострегистрационного применения; нежелательные реакции сгруппированы по категориям частоты и классам систем органов.

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); *редко* ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10\,000$ ); *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

| Класс систем органов                                                           | Часто                         | Нечасто | Редко                                                          | Очень редко                   | Частота неизвестна                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             |                               |         | Тромбоцитопения                                                |                               |                                                                                                  |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          |                               |         | Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек |                               |                                                                                                  |
| Эндокринные нарушения                                                          | Сахарный диабет <sup>1</sup>  |         |                                                                |                               |                                                                                                  |
| Психические нарушения                                                          |                               |         |                                                                |                               | Депрессия                                                                                        |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головная боль, головокружение |         |                                                                | Полинейропатия, потеря памяти | Периферическая нейропатия, нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары), миастения гравис |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                               |         |                                                                |                               | Глазная миастения                                                                                |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                               |         |                                                                |                               | Кашель, одышка                                                                                   |

|                                                               |                               |                                     |                                                                                  |                  |                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта               | Запор, тошнота, боль в животе |                                     | Панкреатит                                                                       |                  | Диарея                                                                                                                                  |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей            |                               |                                     | Повышение активности «печеночных» трансаминаз                                    | Желтуха, гепатит |                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  |                               | Кожный зуд, кожная сыпь, крапивница |                                                                                  |                  | Синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), лихеноидная лекарственная сыпь |
| Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани | Миалгия                       |                                     | Миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы | Артралгия        | Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия                                      |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей              |                               |                                     |                                                                                  | Гематурия        |                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез  |                               |                                     |                                                                                  | Гинекомастия     |                                                                                                                                         |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                    | Астения                       |                                     |                                                                                  |                  | Отек                                                                                                                                    |

<sup>1</sup>Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

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

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Нарушения со стороны почек*

У пациентов, получавших розувастатин, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял

наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших 10-20 мг препарата, и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг препарата. 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 пострегистрационного опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

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

#### *Нарушения со стороны скелетной мускулатуры*

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

Дозозависимое повышение активности КФК наблюдалось у пациентов, 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 явлениях:

- сексуальная дисфункция;
- исключительно редкие случаи 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

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

#### 4.9. Передозировка

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10AA07

##### Механизм действия

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

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

##### Фармакодинамические эффекты

Препарат Розувастатин снижает повышенные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию 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 3 и 4), 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 Розувастатин, 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 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип Па и Пб по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)**

| Доза    | Кол-во 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 4. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)**

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

#### Клиническая эффективность

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

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная 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 4).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. также 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;  $p < 0,001$ ). 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 ( $p < 0,001$ )) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

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

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

### Распределение

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном, с альбумином.

### Биотрансформация

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

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты. N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей 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/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

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

#### 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 (площади под кривой «концентрация-время») и  $C_{\max}$  (максимальной концентрации в плазме крови) 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.

##### *Почечная недостаточность*

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК 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.

##### *Печеночная недостаточность*

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени различной степени тяжести не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина у пациентов с 7-ю баллами 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 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый

вред для человека не выявлен. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном введении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь, у собак, но не у обезьян. Кроме того, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, веса помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат  
Целлюлоза микрокристаллическая  
Кроскармеллоза натрия  
Повидон K25  
Кремния диоксид коллоидный  
Магния стеарат  
Состав оболочки:  
Гипромеллоза  
Титана диоксид (E171)  
Макрогол 4000

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в контурной ячейковой упаковке при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

### **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 7, 10, 14, 15, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «РИФ»

445351, Самарская область, г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6, помещ. 272.

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: [ozonpharm@ozon-pharm.ru](mailto:ozonpharm@ozon-pharm.ru)

## 8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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