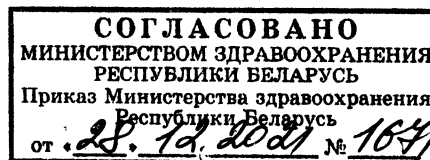


НД РБ

2573 Б-2018



✓ **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**
(информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1.1. Торговое наименование

Розувастатин ФТ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг
Розувастатин ФТ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг
Розувастатин ФТ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

1.2. Международное непатентованное наименование

Розувастатин (Rosuvastatin)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Розувастатин ФТ 5 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,0* мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Розувастатин ФТ 10 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10,0** мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Розувастатин ФТ 20 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20,0*** мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

* – эквивалентно содержанию 5,2 мг розувастатина кальция

** – эквивалентно содержанию 10,4 мг розувастатина кальция

*** – эквивалентно содержанию 20,8 мг розувастатина кальция

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат.

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Розувастатин ФТ 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Розувастатин ФТ 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. Таблетку можно разделить по риске на две равные половины.

Розувастатин ФТ 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение гиперхолестеринемии

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и детей в возрасте 6 лет и старше в качестве дополнения к диете, когда эффект от соблюдения диеты и от других немедикаментозных методов лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказывается недостаточным;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте 6 лет и старше в качестве дополнения к диете и другим методам лечения, направленным на снижение уровней липидов (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда такие методы лечения не оказывают ожидаемого эффекта.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний 2573Б-2018

– профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания (см. раздел 5.1) в качестве вспомогательной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

До начала применения лекарственного препарата Розувастатин ФТ пациенту необходимо назначить стандартную диету, направленную на снижение уровня холестерина. Данную диету следует соблюдать на протяжении всего периода терапии розувастатином. Дозу лекарственного препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и от реакции пациента на лекарственный препарат, принимая во внимание актуальные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов и по ведению пациентов.

ВзрослыеЛечение гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза лекарственного препарата Розувастатин ФТ составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, которые не принимали ранее статины, так и для пациентов, которых переводят на розувастатин после применения другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы.

При выборе начальной дозы следует принимать во внимание индивидуальный уровень холестерина, прогнозируемый риск сердечно-сосудистых заболеваний, потенциальный риск развития нежелательных реакций (см. раздел 4.8). При необходимости дозу можно увеличить через 4 недели. В свете повышения числа периодических сообщений о нежелательных реакциях при применении 40 мг розувастатина по сравнению с более низкими дозами препарата, увеличение дозы до максимальной в 40 мг должно рассматриваться только для пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (в частности, при наследственной гиперхолестеринемии), у которых не удается достичь целевых показателей при приеме более низких доз (20 мг), и которые будут находиться под наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано наблюдение специалиста.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследовании снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний розувастатин использовали в дозе 20 мг в сутки (см. раздел 5.1).

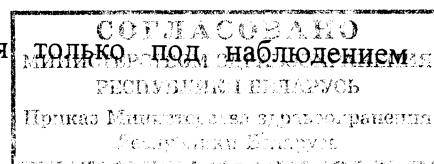
Дети

Применение препарата у детей должно осуществляться специалистом.

Дети и подростки от 6 до 17 лет (стадии Таннера <II-V>)Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

- У детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией начальная доза обычно составляет 5 мг в сутки.
- У детей в возрасте от 6 до 9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией розувастатин обычно применяется в дозах 5-10 мг 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность доз, превышающих 10 мг в сутки, в данной возрастной группе не изучались.
- У детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией розувастатин обычно применяется в дозах 5-20 мг 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность доз, превышающих 20 мг в сутки, в данной возрастной группе не изучались.

Согласно рекомендациям по лечению детей и подростков (см. раздел 4.4), титрование дозы следует проводить в соответствии с индивидуальной реакцией на проводимое лечение и с переносимостью лекарственного препарата. До начала лечения розувастатином детей и подростков следует перевести на стандартную диету,



направленную на снижение уровня холестерина; данную диету следует соблюдать в течение всего периода лечения розувастатином.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

У детей в возрасте от 6 до 17 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

В зависимости от возраста, массы тела, наличия/отсутствия факта применения статинов в прошлом, рекомендуется на старте терапии использовать дозы 5-10 мг 1 раз в сутки. Титрование дозы до максимальной величины (20 мг 1 раз в сутки) следует проводить с учетом индивидуальной реакции пациента на лечение и переносимости (см. раздел 4.4). До начала лечения розувастатином детей и подростков следует перевести на стандартную диету, направленную на снижение уровня холестерина; данную диету следует соблюдать в течение всего периода лечения розувастатином.

Ограничен опыт применения доз, превышающих 20 мг, у данной категории пациентов.

Дети младше 6 лет

Безопасность и эффективность применения розувастатина у детей младше 6 лет не изучались. Поэтому препарат Розувастатин ФТ не рекомендуется назначать детям младше 6 лет.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Рекомендуемая начальная доза для пациентов в возрасте > 70 лет составляет 5 мг (см. раздел 4.4). Иная корректировка доз в связи с возрастом не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с нарушением почечной функции от легкой до средней степени тяжести не требуется. Рекомендуемая стартовая доза для пациентов с нарушением почечной функции средней степени тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с нарушением почечной функции средней степени тяжести. Применение лекарственного препарата Розувастатин ФТ в любых дозах противопоказано пациентам с нарушением почечной функции тяжелой степени (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

Не отмечалось увеличения системной экспозиции розувастатина у пациентов с суммой баллов по системе критериев Чайлд-Пью 7 или ниже. Однако увеличение системной экспозиции наблюдалось у пациентов с суммой баллов по системе критериев Чайлд-Пью 8 и 9 (см. раздел 5.2). У данных пациентов следует проводить оценку функции печени (см. раздел 4.4). Опыт применения у пациентов с суммой баллов более 9 по системе критериев Чайлд-Пью отсутствует. Препарат Розувастатин ФТ противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3).

Раса

Увеличение системной экспозиции розувастатина наблюдается у пациентов азиатского происхождения (см. разделы 4.3, 4.4, 5.2). Рекомендуемая начальная доза для пациентов данной группы составляет 5 мг. Доза 40 мг пациентам азиатского происхождения противопоказана.

Генетические полиморфизмы

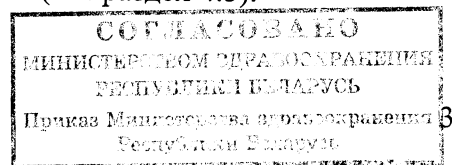
Известны особые типы генетических полиморфизмов, которые могут приводить к увеличению экспозиции розувастатина (см. раздел 5.2). Пациентам, у которых известно наличие таких особых типов полиморфизмов, рекомендуется назначать более низкую суточную дозу лекарственного препарата Розувастатин ФТ.

Пациенты с наличием факторов, предрасполагающих к развитию миопатии

Рекомендуемая начальная доза для пациентов с наличием факторов, предрасполагающих к развитию миопатии, составляет 5 мг (см. раздел 4.4).

Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (см. раздел 4.3).

Сопутствующая медикаментозная терапия



Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) возрастает, когда препарат Розувастатин ФТ назначается одновременно с определенными лекарственными препаратами, которые могут повысить концентрацию розувастатина в плазме крови из-за взаимодействий с этими транспортными белками (например, циклоспорин и некоторые ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром; см. разделы 4.4, 4.5). Всегда, когда это возможно, следует рассматривать вопрос о назначении альтернативных лекарственных препаратов и, если необходимо, рассматривать вопрос о временном прекращении терапии розувастатином. В ситуациях, когда совместного назначения указанных лекарственных препаратов и розувастатина нельзя избежать, следует тщательно оценить соотношение польза/риск параллельной терапии и необходимость коррекции дозы лекарственного препарата Розувастатин ФТ (см. раздел 4.5).

Способ применения

Розувастатин ФТ следует принимать 1 раз в сутки. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая водой. Препарат Розувастатин ФТ можно принимать в любое время суток, независимо от приемов пищи. Желательно ежедневно принимать таблетку в одно и то же время.

4.3. Противопоказания

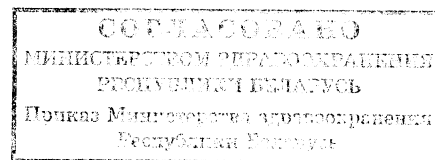
Противопоказаниями к применению лекарственного препарата Розувастатин ФТ являются:

- известная индивидуальная повышенная чувствительность к розувастатину и/или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, указанных в разделе 6.1;
- заболевания печени в активной фазе, включая необъяснимое, стойкое повышение уровней трансаминаз в сыворотке крови и любое увеличение уровней трансаминаз в сыворотке крови, более чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы;
- нарушение почечной функции тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- миопатия;
- сопутствующее применение циклоспорина;
- сопутствующее применение комбинаций софосбувир/велпатасвир/воксилапревир;
- период беременности;
- период грудного вскармливания;
- детородный возраст у женщин, не принимающих надлежащих мер по контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с наличием факторов, предрасполагающих к развитию миопатии/рабдомиолиза. В группу таких факторов входят:

- умеренно выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственной мышечной патологии;
- наличие в анамнезе проявлений миотоксичности на фоне приема другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы или фибрата;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст более 70 лет;
- ситуации, при которых возможно увеличение концентрации розувастатина в плазме крови;
- азиатское происхождение;
- сопутствующее применение фибратов.

(См. разделы 4.4, 4.5, 5.2).



4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на почки

Протеинурия, обнаруженная посредством анализа с использованием тест-полоски и имевшая главным образом тубулярное происхождение, наблюдалась у пациентов, которые принимали высокие дозы розувастатина, в частности дозу 40 мг; в большинстве случаев протеинурия носила транзиторный или интермиттирующий характер. Не было установлено, что протеинурия имеет прогностическую значимость в отношении возникновения острого или прогрессирования уже имеющегося заболевания почек (см. раздел 4.8). Согласно данным, получаемым в процессе постмаркетингового использования лекарственных препаратов на основе розувастатина, частота серьезных нарушений со стороны почек выше в популяции пациентов, принимающих дозу 40 мг. Следует проводить оценку почечной функции в рамках рутинного медицинского наблюдения за пациентами, принимающими розувастатин в дозе 40 мг.

Влияние на скелетные мышцы

Отмечались нарушения со стороны скелетных мышц (например, миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз) на фоне применения розувастатина в любых дозах и в особенности в дозах выше 20 мг. Описаны очень редкие случаи рабдомиолиза на фоне использования комбинации «эзетимиб + ингибитор ГМГ-КоА редуктазы». Нельзя исключить фармакодинамические взаимодействия между данными действующими веществами (см. раздел 4.5); поэтому следует соблюдать осторожность при их совместном применении.

Согласно данным, получаемым в процессе постмаркетингового использования лекарственных препаратов на основе розувастатина (как и на основе других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы), частота рабдомиолиза, связанного с приемом розувастатина, выше на фоне применения дозы 40 мг.

Измерение уровня креатинкиназы

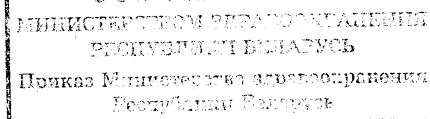
Измерение уровня креатинкиназы не следует проводить после интенсивной физической нагрузки или при наличии других возможных причин повышения уровня креатинкиназы – это может привести к ошибочной интерпретации результата анализа. Если до старта терапии розувастатином уровень креатинкиназы значительно увеличен (значение более чем в 5 раз превышает значение верхней границы нормы), следует провести повторный анализ через 5-7 дней. Если в повторном анализе значение уровня креатинкиназы также более чем в 5 раз превышает значение верхней границы нормы, лечение розувастатином не следует начинать.

До начала лечения

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим факторы риска развития миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственной мышечной патологии;
- наличие в анамнезе проявлений миотоксичности на фоне приема другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы или фибрата;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст более 70 лет;
- ситуации, при которых возможно увеличение концентрации розувастатина в плазме крови (см. разделы 4.2, 4.5, 5.2);
- сопутствующее применение фибратов.

У таких пациентов следует скрупулезно оценить соотношение ожидаемой пользы и возможных рисков, связанных с применением розувастатина. Если решено назначать лекарственный препарат, рекомендуется регулярное медицинское наблюдение за пациентом на протяжении всего курса терапии. Если у определенного пациента до начала применения розувастатина значение уровня креатинкиназы значительно (более чем в 5



2573 Б-2018

раз) превышает значение верхней границы нормы, лечение лекарственным препаратом Розувастатин ФТ не следует начинать.

Во время лечения

Пациентов, которым назначен препарат Розувастатин ФТ, следует проинформировать о необходимости незамедлительно уведомлять лечащего врача о возникновении необъяснимых мышечных болей, мышечной слабости, судорог, особенно если данные симптомы сочетаются с чувством общего недомогания или с повышением температуры тела. У таких пациентов следует определить уровень креатинкиназы в сыворотке крови. Терапию розувастатином рекомендуется прервать, если уровень креатинкиназы в сыворотке крови значительно повышен (значение уровня креатинкиназы более чем в 5 раз превышает значение верхней границы нормы). Также терапию следует прервать, если мышечные симптомы значительно выражены и обуславливают ежедневный дискомфорт (даже при условии, что значение уровня креатинкиназы не более чем в 5 раз превышает значение верхней границы нормы). Если после отмены розувастатина симптомы исчезли и уровень креатинкиназы вернулся к нормальным значениям, тогда следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения розувастатина или другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы в минимальной дозе и с тщательным контролем состояния пациента. Рутинное мониторирование уровня креатинкиназы в сыворотке крови у пациентов без каких-либо симптомов нецелесообразно и не требуется. Очень редко сообщалось о иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, возникшей в процессе или после лечения статинами, в том числе розувастатином. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия клинически характеризуется слабостью проксимальных мышц и увеличением уровня креатинкиназы в сыворотке крови; данные признаки сохраняются несмотря на прекращение приема статина.

В клинических испытаниях при участии небольшого количества пациентов не наблюдалось более выраженных нарушений со стороны скелетных мышц на фоне применения розувастатина и сопутствующей терапии. Тем не менее, увеличение числа случаев миозита и миопатии наблюдалось у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы в комбинации с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), с циклоспорином, никотиновой кислотой, противогрибковыми средствами из группы азолов, ингибиторами протеазы и антибиотиками из группы макролидов. Гемфиброзил повышает риск развития миопатии, когда назначается одновременно с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Поэтому назначать комбинацию «розувастатин + гемфиброзил» не рекомендуется. Пользу от дальнейшей коррекции уровней липидов посредством использования комбинации «розувастатин + фибрат» или «розувастатин + ниацин» следует тщательно сопоставить с потенциальными рисками, связанными с использованием таких комбинаций. Использование розувастатина в дозе 40 мг в сочетании с лекарственным средством из группы фибратов противопоказано (см. разделы 4.5 и 4.8).

Розувастатин не должен назначаться одновременно с фузидовой кислотой в лекарственных формах, предполагающих системное действие; также розувастатин не должен назначаться в течение 7 дней после прекращения применения фузидовой кислоты. У пациентов, у которых применение фузидовой кислоты с системным действием считается крайне необходимым, нужно прервать терапию статином на период применения фузидовой кислоты. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, применявших одновременно фузидовую кислоту и статин (см. раздел 4.5). Нужно проинформировать пациентов о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью при появлении мышечной слабости, болей в мышцах, болезненной чувствительности мышц. Терапию статином можно возобновить через 7 дней после применения последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда требуется продолжительное применение фузидовой кислоты в лекарственных формах, предполагающих системное действие (например, для лечения

2573 Б-2018

тяжелых инфекций), вопрос о возможности одновременного применения розувастатина и фузидовой кислоты должен рассматриваться в индивидуальном порядке; пациенты, которым назначается такая комбинация, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Розувастатин не следует назначать любому пациенту с острым, тяжелым состоянием, которое позволяет заподозрить миопатию или предрасполагает к развитию почечной недостаточности, появляющейся вследствие рабдомиолиза. К таким состояниям относятся, например, сепсис, гипотензия, патология, требующая обширного оперативного вмешательства, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о возникновении тяжелых кожных нежелательных реакций при применении розувастатина, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут быть опасными для жизни или смертельными (см. раздел 4.8). При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эту реакцию, прием препарата следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение.

Если при применении розувастатина у пациента развилась серьезная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром, пациенту не должен назначаться розувастатин в дальнейшем.

Влияние на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, розувастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые злоупотребляют алкоголем и/или в анамнезе у которых есть указания на заболевания печени.

Рекомендуется проводить лабораторную и инструментальную оценку функции печени до начала и в течение 3 месяцев после старта терапии розувастатином. Розувастатин следует отменить либо произвести коррекцию его дозы в сторону уменьшения, если значения уровней трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза превышают значения верхней границы нормы. Согласно данным, полученным при постмаркетинговом применении, частота развития тяжелых нарушений со стороны печени (которые проявляются, главным образом, в виде увеличения уровней печеночных трансаминаз) выше в группе пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует скорректировать основное (лежащее в основе вторичной гиперхолестеринемии) патологическое состояние, прежде чем начинать терапию розувастатином.

Раса

Согласно данным фармакокинетических исследований, наблюдается увеличение системной экспозиции розувастатина у лиц азиатского происхождения (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с представителями европеоидной расы (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Ингибиторы протеазы

Увеличение системной экспозиции розувастатина наблюдалось у пациентов, получавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы в комбинации с ритонавиром. В период начала терапии и при титровании дозы в сторону увеличения у пациентов, принимающих ингибиторы протеазы, следует тщательно оценить соотношение пользы от снижения уровней липидов посредством применения розувастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы, и потенциальных рисков, связанных с увеличением концентрации розувастатина в плазме крови. Одновременное использование розувастатина и некоторых ингибиторов протеазы не

крови и, тем самым, к увеличению риска развития миопатии (см. разделы 4.2, 4.4, таблицу 1 в разделе 4.5).

Циклоспорин

В течение периода одновременного применения розувастатина и циклоспорина величины AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, которые принимают циклоспорин (см. раздел 4.3). Одновременное применение не влияет на концентрации циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибитора протеазы и розувастатина может значительно увеличить экспозицию розувастатина (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного препарата, содержавшего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось приблизительно 3-кратным увеличением AUC розувастатина и примерно 7-кратным увеличением C_{max} розувастатина. Совместное применение лекарственного препарата Розувастатин ФТ и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы может осуществляться только после тщательного рассмотрения вопроса о необходимости коррекции дозы розувастатина, исходя из ожидаемого увеличения экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2, 4.4 и таблицу 1 в разделе 4.5).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к увеличению AUC и C_{max} розувастатина в 2 раза (см. раздел 4.4).

Исходя из данных специальных исследований взаимодействий между лекарственными средствами, не следует ожидать фармакокинетически значимого взаимодействия между розувастатином и фенофибратом, однако может иметь место фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в липидснижающих дозах (более или равно 1 г/сутки) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Вероятно, это происходит за счет того, что указанные средства могут вызвать миопатию и при применении в рамках монотерапии. Запрещено принимать розувастатин в дозе 40 мг одновременно с фибратами (см. разделы 4.3, 4.4). Пациентам, которые принимают какие-либо лекарственные средства из группы фибратов, следует начинать прием лекарственного препарата Розувастатин ФТ с дозы 5 мг.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза (см. таблицу 1). Возможность фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом, приводящего к развитию нежелательных реакций, не может быть исключена (см. раздел 4.4).

Антациды

Одновременный прием розувастатина с суспензией антацидов, которая содержала алюминия гидроксид и магния гидроксид, приводил к снижению концентрации розувастатина в плазме крови приблизительно на 50%. Этот эффект ослабевал при приеме антацида через 2 часа после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводило к уменьшению AUC и C_{max} розувастатина: величина AUC уменьшалась на 20%, C_{max} – на 30%. Это взаимодействие может быть обусловлено усилением моторики желудочно-кишечного тракта вследствие действия эритромицина.

2573 Б-2018

Ферменты системы цитохрома P450

Результаты исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*, демонстрируют, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Более того, розувастатин является малопригодным субстратом для этих изоферментов. Поэтому лекарственные взаимодействия, которые связаны с метаболизмом, опосредованным ферментами цитохрома P450, не прогнозируются. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) и между розувастатином и кетоконазолом (ингибитор CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина (см. также таблицу 1)

При необходимости применения лекарственного препарата Розувастатин ФТ совместно с другими лекарственными препаратами, повышающими экспозицию розувастатина, дозу розувастатина следует корректировать. Лечение розувастатином следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции (AUC) розувастатина примерно в 2 раза или более. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы с большой долей вероятности ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг/сутки, которая принимается без лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, при применении с гемфиброзилом максимальная суточная доза розувастатина составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир/атазанавир – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние совместно назначаемых лекарственных препаратов на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке убывания величины), согласно данным клинических исследований.

Режим дозирования сопутствующего лекарственного препарата	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Возрастание AUC розувастатина в 2 раза и более		
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг-100 мг-100 мг) + Воксилапревир (100 мг) один раз в сутки 15 дней	10 мг однократно	↑ в 7,4 раза
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки 10 дней	↑ в 7,1 раза
Даролугамид 600 мг 2 раза в сутки 5 дней	5 мг однократно	↑ в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки 14 дней	5 мг однократно	↑ в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки 8 дней	10 мг однократно	↑ в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	↑ в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки 14 дней	5 мг однократно	↑ в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки 11 дней	10 мг однократно	↑ в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки 7 дней	5 мг 1 раз в сутки 7 дней	↑ в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг	20 мг 1 раз в сутки 7	↑ 2,1 раза

2573Б-2018

2 раза в сутки 17 дней	дней	
Клопидогрел 300 мг, затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	↑ 2,0 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	↑ 1,9 раза
Возрастание AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки 5 дней	10 мг однократно	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки 11 дней	10 мг однократно	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки 5 дней	10 мг однократно	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки 14 дней	10 мг 1 раз в сутки 14 дней	↑ 1,2 раза **
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней	80 мг однократно	↓ 20%
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки 14 дней	20 мг однократно	↓ 47%

*Данные, представленные как изменение в х раз, отображают простое соотношение между применением розувастатина в комбинации и розувастатина в монотерапии. Данные, представленные в виде % изменения, отображают % разницы по сравнению с величинами показателей при применении розувастатина в рамках монотерапии. Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений – значком ↔, уменьшение – значком ↓.

** В нескольких исследованиях взаимодействий использовались различные режимы дозирования розувастатина. В таблице 1 представлено наиболее значимое соотношение.

Следующие препараты/комбинации не оказали клинически значимого влияния на соотношения AUC розувастатина при совместном применении:

алеглитазар 0.3 мг 7 дней, фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки 7 дней, флуконазол 200 мг 1 раз в сутки 11 дней, фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки 8 дней, кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки 7 дней, рифампин 450 мг 1 раз в сутки 7 дней, силимарин 140 мг 3 раза в сутки 5 дней.

Влияние розувастатина на совместно назначаемые лекарственные препараты

Антагонисты витамина К

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в начале применения розувастатина или при коррекции его дозы в сторону увеличения у пациентов, одновременно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), возможно повышение международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение приема розувастатина или коррекция дозы лекарственного средства в сторону уменьшения может привести к снижению МНО. В таких ситуациях требуется проводить надлежащий мониторинг МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)

Одновременное применение розувастатина и перорального контрацептива приводило к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Повышение плазменных концентраций следует учитывать при подборе доз пероральных контрацептивов. Данные о фармакокинетике у лиц, которые одновременно принимают розувастатин и ГЗТ, отсутствуют, поэтому возникновение подобного эффекта не может

25736-2018

быть исключено. В то же время, такая комбинация широко применялась у женщин в рамках клинических исследований и хорошо переносилась ими.

Другие лекарственные препараты

Дигоксин

Согласно данным специальных исследований лекарственных взаимодействий, не ожидается клинически значимого взаимодействия между розувастатином и дигоксином.

Фузидовая кислота

Исследования взаимодействий розувастатина и фузидовой кислоты не проводились.

Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может увеличиваться при одновременном применении фузидовой кислоты с системным действием и статинов. Механизм взаимодействия (фармакодинамическое и/или фармакокинетическое взаимодействие) на данный момент неизвестен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, применявших одновременно фузидовую кислоту и статин. У пациентов, у которых применение фузидовой кислоты с системным действием считается необходимым, нужно прервать терапию статином на период применения фузидовой кислоты (см. раздел 4.4).

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых. Профиль взаимодействий у детей неизвестен.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Розувастатин ФТ противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3).

Женщины, способные к деторождению, должны использовать надлежащие средства контрацепции в период применения розувастатина.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина обязательно необходимы для развития плода, потенциальный риск, связанный с угнетением ГМГ-КоА редуктазы, имеет более высокую значимость, чем польза от применения розувастатина в период беременности. Исследования на животных предоставляют ограниченные данные о репродуктивной токсичности. Если пациентка забеременела в период применения лекарственного препарата Розувастатин ФТ, лечение должно быть немедленно прекращено.

Лактация

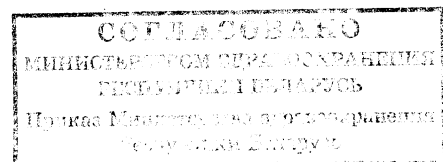
Препарат Розувастатин ФТ противопоказан в период кормления грудью (см. раздел 4.3).

Установлено, что розувастатин выделяется с грудным молоком у крыс. Нет данных о выделении розувастатина с грудным молоком у человека. При необходимости назначения лекарственного препарата в период лактации грудное вскармливание нужно прекратить.

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

Исследования влияния розувастатина на способность управлять автомобилем или другими движущимися механизмами не проводились. Однако, учитывая фармакодинамические свойства розувастатина, маловероятно, что лекарственный препарат Розувастатин ФТ окажет влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с движущимися механизмами, а также при планировании таких видов деятельности, следует учитывать, что в период терапии розувастатином может возникать головокружение и другие нежелательные реакции, которые могут оказать влияние на способность управлять автомобилем или другими движущимися механизмами (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции



2573 Б-2018

Нежелательные реакции, отмечаемые при применении розувастатина, как правило, имеют слабую выраженность и носят временный характер.

В контролируемых клинических исследованиях доля получавших розувастатин пациентов, выбывших из исследования в связи с развитием нежелательных реакций, составляла менее 4%.

Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

Профиль нежелательных реакций розувастатина, представленный ниже, получен на основании данных клинических исследований и опыта широкого пост-маркетингового применения. Нежелательные реакции классифицированы по частоте встречаемости и по системам органов.

Частота возникновения нежелательных реакций оценивается по следующей схеме: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/100$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/1000$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/10000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Таблица 2. Нежелательные реакции (на основании данных клинических исследований и опыта пост-маркетингового применения)

Класс системы 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		
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет ¹				
Нарушения психики					Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение			Полинейропатия, потеря памяти	Периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов					Кашель, диспноэ

СОБРАСОВАМО
 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУШЬ
 Центральный научно-исследовательский институт
 фармакологии и токсикологии

грудной клетки и средостения					
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор, тошнота, боль в животе		Панкреатит		Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха, гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь, крапивница			Синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночно-подобный синдром, разрыв мышц	Артралгия	Заболевания сухожилий, в ряде случаев осложненные разрывом; иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Гинекомастия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения				Отеки

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
 "БЕЛОРУССКОЕ ПРЕПАРАТНОЕ ЗАВОД" (ОАО)
 Минск, ул. Мясникова, 10
 220012, Республика Беларусь

¹ частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (глюкоза в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², увеличение концентрации триглицеридов, гипертензия в анамнезе)

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Протеинурия, выявленная посредством анализа с помощью тест-полоски и имевшая, главным образом, канальцевое происхождение, наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от отсутствия или следов до значения ++ или более были отмечены менее чем у 1% пациентов в отдельные промежутки времени в процессе применения розувастатина в дозах 10 мг и 20 мг и примерно у 3% пациентов, принимавших розувастатин в дозе 40 мг. Незначительное увеличение содержания белка (от отсутствия или следов до значения +) наблюдалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается либо исчезает самопроизвольно в процессе продолжающейся терапии. Обзор имеющихся на текущий момент данных клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений не обнаружил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек. У некоторых пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия, однако данные клинических исследований показывают, что частота гематурии низкая.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Патологические явления со стороны скелетных мышц, в частности, миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях, рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности были зарегистрированы у пациентов, принимавших розувастатин в любых дозах, в особенности, в дозах более 20 мг.

Дозозависимое увеличение уровней креатинкиназы наблюдалось у пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев этот подъем был незначительным, бессимптомным и преходящим. Если уровень креатинкиназы увеличился (до значения, более чем в 5 раз превышающего значение верхней границы нормы), лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, дозозависимое увеличение уровней трансаминаз наблюдалось у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев этот подъем был незначительным, бессимптомным и преходящим.

Другие реакции

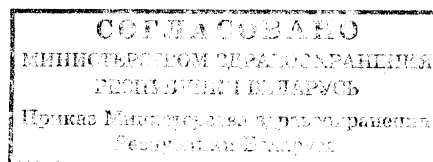
Следующие нежелательные реакции зарегистрированы на фоне применения некоторых статинов:

- сексуальная дисфункция;
- в единичных случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при длительном применении лекарственного препарата (см. раздел 4.4).

Частота сообщений о рабдомиолизе, о тяжелых нарушениях функции почек или печени (проявляющихся преимущественно в виде повышения активности печеночных трансаминаз) выше при применении розувастатина в дозе 40 мг.

Дети и подростки

Увеличения уровней креатинкиназы более чем в 10 раз от верхней границы нормы и симптомы со стороны мышц после тренировки или повышенной физической активности наблюдались чаще у детей и подростков по сравнению со взрослыми (см. раздел 4.4). В остальном, профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был подобен таковому у взрослых.



2573Б-2018

Сообщение о 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. Сообщения о нежелательных реакциях могут быть направлены: в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещений о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу 220037 г. Минск, Товарищеский пер. 2а, тел/факс 242-00-29.

4.9. Передозировка

Специфического лечения в случае передозировки нет. В случае передозировки пациенту следует назначить симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует контролировать функцию печени и уровень креатинкиназы. Маловероятно, что гемодиализ в данном случае принесет значимую пользу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические лекарственные средства. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.

Код АТХ: С10АА07.

Механизм действия

Розувастатин – селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. ГМГ-КоА редуктаза является скорость-лимитирующим ферментом, который превращает 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат. Мевалонат – предшественник холестерина. Основное место действия розувастатина – печень, которая представляет собой орган-мишень для снижения концентрации холестерина в крови.

Розувастатин увеличивает число печеночных ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток, стимулируя таким образом захват и катаболизм ЛПНП. Также розувастатин ингибирует синтез ЛПОНП в печени, тем самым уменьшая общее число ЛПОНП- и ЛПНП-частиц.

Фармакодинамические эффекты

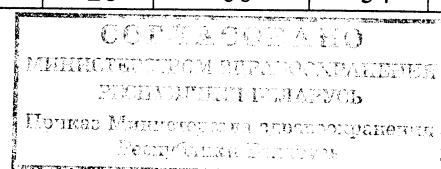
Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и увеличивает концентрацию холестерина ЛПВП.

Также розувастатин снижает уровни аполипопротеина В (АпоВ), холестерина-неЛПВП (ХС-неЛПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровни АпоА-I (см.таблицу 3).

Розувастатин также уменьшает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-не ЛПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Таблица 3. Дозозависимый клинический ответ у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (скорректированное среднее процентное изменение от исходного уровня).

Доза	Кол-во	ХЛПНП	Общий холестерин	ХЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	Апо-В	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0



2573 Б-2018

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения, 90% от максимального терапевтического эффекта – через 2 недели, а максимальный эффект – через 4 недели применения препарата и поддерживается при дальнейшем приеме.

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин является эффективным препаратом для лечения взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, как при наличии, так и при отсутствии гипертриглицеридемии, независимо от расовой принадлежности, пола и или возраста. Препарат эффективен, в том числе, и у особых групп населения, таких как больные сахарным диабетом или пациенты с наследственной гиперхолестеринемией.

Из объединённых исследований III фазы следует, что розувастатин эффективен при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типов (средний исходный ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л), что признано в рекомендациях Европейского общества по атеросклерозу (EAS;1998); уровень ХС-ЛПНП удовлетворял нормам EAS (менее 3 ммоль/л) примерно у 80% получавших 10 мг препарата.

В рамках крупного исследования 435 пациентов с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией получали от 20 мг до 80 мг розувастатина в режиме принудительного титрования доз. Все дозы характеризовались положительным влиянием на показатели липидного профиля. После постепенного увеличения суточной дозы препарата до 40 мг (12 недель терапии) уровень ХС-ЛПНП снизился в среднем на 53%. Приблизительно 33% пациентов достигли целевого уровня EAS для ХС-ЛПНП (менее 3 ммоль/л).

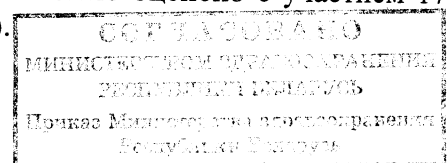
В краткосрочных открытых клинических исследованиях с участием 42 пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией оценивалась реакция на розувастатин в дозе 20-40 мг.

Среднее значение ХС-ЛПНП в выборке составило 22%.

В клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов показана совокупная эффективность по снижению уровня триглицеридов при применении розувастатина в комбинации с фенобарбиталом и увеличение уровня ХС-ЛПВП при комбинированном применении розувастатина с ниацином.

В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании (МЕТЕОР), 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (определяется как риск по шкале Фремингем <10% в течение более 10 лет), со средним содержанием ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), и бессимптомным течением атеросклероза, (диагностированного по толщине комплекса интима-медиа сонных артерий- СИМТ) были в случайном порядке распределены в группы терапии розувастатином в дозе 40 мг один раз в день или плацебо в течение 2 лет. Розувастатин значительно замедлил скорость прогрессирования максимума СИМТ для 12 участников сонной артерии по сравнению с плацебо на -0,0145 мм/год [при 95% доверительном интервале: от -0,0196 до -0,0093; $p < 0,0001$]. Изменение по сравнению с исходным уровнем составило -0,0014 мм/год (-0,12/год) (несущественно) для розувастатина по сравнению с +0,0131 мм/год (1,12% /год ($p < 0,0001$)) для плацебо. Прямая связь между снижением СИМТ и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений не подтверждена. Пациенты, принявшие участие в исследовании МЕТЕОР, относятся к группе низкого риска развития ишемической болезни сердца и не являются представителями целевой группы для терапии розувастатином в дозе 40 мг. В этой дозе препарат следует назначать только тем пациентам, которые страдают тяжелой гиперхолестеринемией и относятся к группе повышенного риска сердечно-сосудистой патологии (см раздел 4.2).

Применение статинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: в исследовании JUPITER влияние розувастатина на возникновение основных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний было оценено с участием 17 802 мужчин (50 лет и старше) и женщин (60 лет и старше).



2573 Б-2018

Участники исследования были рандомизированы в группы принимавших или плацебо (n=8901), или розувастатин по 20 мг однократно в сутки (n=8901) в течение в среднем 2 лет. ХС-ЛПНП снизился на 45% (p<0,001) в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо. В ретроспективном анализе пациентов группы высокого в риска с исходным уровнем риска по шкале Фрамингема >20% (1558 пациентов) в группе розувастатина наблюдалось значительное снижение комбинированной конечной точки смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и инфаркта миокарда (p= 0,028) по сравнению с группой плацебо. Абсолютное снижение частоты таких исходов на 1000 пациенто-лет составило 8,8. Общая смертность в группе повышенного риска осталась без изменений (p= 0,193). В ретроспективном анализе пациентов группы высокого риска (9302 пациента) с исходным уровнем риска $\geq 5\%$ (экстраполировано включением пациентов старше 65 лет) в группе розувастатина наблюдалось значительное снижение комбинированной конечной точки смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и инфаркта миокарда (p=0,0003) по сравнению с группой плацебо. Абсолютное снижение частоты таких исходов 5,1 на 1000 пациенто-лет. Общая смертность в группе повышенного риска осталась без изменений (p=0,076).

В данном исследовании 6,6% пациентов из группы розувастатина и 6,2% - из группы плацебо прекратили применение препарата из-за нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями, повлекшими за собой отмену препарата, были: миалгия (0,3% в группе розувастатина, 0,2% в группе плацебо), боль в животе (0,03% в группе розувастатина, 0,02% в группе плацебо), сыпь (0,02% в группе розувастатина, 0,03% в группе плацебо).

Наиболее частыми нежелательными реакциями с частотой большей или равной плацебо были: инфекции мочевыводящих путей (8,7% в группе розувастатина, 8,6% в группе плацебо), назофарингит (7,6% в группе розувастатина, 7,2% в группе плацебо), боль в спине (7,6% в группе розувастатина, 6,9% в группе плацебо), миалгия (7,6% в группе розувастатина, 6,6% в группе плацебо).

Применение в педиатрии

В двойном слепом рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании (n=176; 97 мужчин и 79 женщин), за которым следовало 40-недельное (n=173; 96 мужчин и 77 женщин) открытое исследование титрования дозы розувастатина, пациенты в возрасте 10-17 лет (II-V стадии по шкале Таннера, девушка в возрасте не менее 1 года после менархе) с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией принимали 5, 10 или 20 мг розувастатина либо плацебо ежедневно 12 недель, а затем в течение 40 недель все пациенты переходили на терапию розувастатином. В исследовании участвовало около 30% пациентов в возрасте 10-13 лет и примерно 17%, 18%, 40% и 25% на стадиях полового развития по шкале Таннера II, III, IV и V соответственно.

Уровень ХС-ЛПНП был снижен на 38,3%, 44,6% и 50,0% при приеме 5, 10 и 20 мг розувастатина соответственно, по сравнению с 0,7% в группе плацебо.

В конце 40-й недели 70 из 173 пациентов (40,5%), принимавших розувастатин в дозах 20мг один раз в сутки, достигли уровня ХС-ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.

После 52 недель исследования не обнаружено влияния терапии розувастатином на рост, вес, индекс массы тела или половое созревание. Клинический опыт применения у детей и подростков ограничен, а долгосрочное влияние розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестно. Это исследование (n=176) не подходило для сравнения редких нежелательных реакций препаратов.

Розувастатин также изучали в 2-летнем открытом исследовании с титрованием доз до достижения с участием 198 детей с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 17 лет (88 мужчин и 110 женщин, стадия развития по Таннеру < II-V). Начальная доза для всех пациентов составляла 5 мг розувастатина один раз в день. У пациентов в возрасте от 6 до 9 лет (n=64) титрование

2573Б-2018

дозы проводилось до максимальной 10 мг раз в сутки, а у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет (n=134) - до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки.

Через 24 месяца лечения розувастатином среднее процентное значение снижения по сравнению с исходным значением ХС ЛПНП, вычисленное методом наименьших квадратов, было - 43% (исходный уровень: 236 мг/дл, через 24 месяца: 133 мг/дл). Для каждой возрастной группы процентное понижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями составило: -43% (исходное состояние: 234 мг/дл, через 24 месяца 124 мг/дл), -45% (исходное состояние: 234 мг/дл, через 24 месяца: 124 мг/дл) и -35% (исходное состояние: 241 мг/дл, через 24 месяца: 153 мг/дл) в возрастных группах от 6 до <10, от 10 до <14 и от 14 до <18 соответственно.

Розувастатин, назначавшийся в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг, также статистически значимо повлиял на уровни вторичных липидов и липопротеиновых переменных по сравнению с исходным уровнем: ХС ЛПВП, ОХС, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП, ТГ/ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, АпоВ, АпоВ/АпоА-1. Каждое из этих изменений указывало на улучшение липидного профиля и сохранялось на протяжении 2 лет.

Никакого влияния на рост, вес, ИМТ или половое созревание не было обнаружено после 24 месяцев лечения.

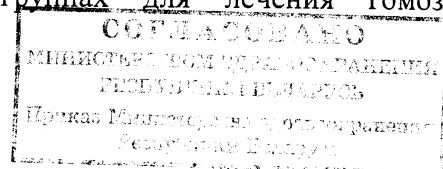
Розувастатин в дозе 20 мг один раз в сутки, в сравнении с плацебо, изучали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом, перекрестном исследовании у 14 детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией. Исследование включало активную вводную фазу 4-недельной диеты, во время которой пациенты получали 10 мг розувастатина, перекрестную фазу, состоящую из 6-недельного периода лечения розувастатином 20 мг с предшествующим или последующим 6-недельным периодом лечения плацебо и 12-недельный поддерживающий этап, во время которого все пациенты получали розувастатин 20 мг. Пациенты, которые до этого уже проходили терапию эзетимибом или аферез, продолжали это лечение на протяжении всего исследования.

После 6-недельного периода лечения розувастатином (20 мг), в сравнении с плацебо, наблюдалось статистически значимое ($p=0,005$) снижение ХС ЛПНП (22,3%, 85,4% мг/дл или 2,2 ммоль/л). Статистически значимое снижение общего ХС (20,1%, $p=0,003$), ХС не-ЛПВП (22,9%, $p=0,003$) и АпоВ (17,1%, $p=0,024$). Также наблюдалось статистически значимое понижение ТГ, отношение ТГ, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП и АпоВ/АпоА-1 после 6 недель лечения розувастатином 20 мг по сравнению с плацебо. Снижение ХС-ЛПНП через 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг и 6 недель лечения плацебо сохранялось в течение 12 недель поддерживающей терапии. У одного пациента дальнейшее снижение ХС ЛПНП (8,0%), ТГ (6,7%) и ХС не-ЛПВП (7,4%) наблюдалось через 6 недель увеличения дозы розувастатина до 40 мг/сут.

Во время длительного открытого лечения розувастатином в дозе 20 мг в течение 90 недель у 9 из этих пациентов снижение ХС ЛПНП поддерживалось в диапазоне от -12,1% до -21,3%.

В рамках открытого исследования с принудительным титрованием дозы у 7 детей и подростков (в возрасте от 8 до 17 лет) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией (см выше), снижение процента по сравнению с исходным уровнем составляло для ХС ЛПНП (21,0%), ОХС (19,2%) и ХС не-ЛПВП (21,0%) после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг и соответствовало результатам, полученным в приведённом выше клиническом исследовании с участием детей и подростков с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией.

Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) освободило производителя от обязанности предоставления результатов клинических исследований применения розувастатина во всех педиатрических подгруппах для лечения гомозиготной



наследственной гиперхолестеринемии, первичной комбинированной (смешанной) дислипидемии и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (см раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

Максимальные концентрации розувастатина в плазме крови достигаются приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение

Розувастатин интенсивно захватывается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса холестерина ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет приблизительно 134 л. Около 90% от принятой дозы розувастатина связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается метаболизму в ограниченной степени. Около 10% от принятой дозы розувастатина вовлекается в метаболические превращения. *In vitro* исследования, изучавшие метаболизм с использованием гепатоцитов человека, указывают на то, что розувастатин – малопригодный субстрат для метаболизма с участием ферментов системы цитохрома P450. CYP2C9 оказался основным изоэнзимом, вовлеченным во взаимодействие с розувастатином, в меньшей степени были задействованы энзимы 2C19, 3A4, 2D6. Главные идентифицированные метаболиты – N-десметилловый и лактоновый метаболиты. N-десметилловый метаболит приблизительно на 50% менее активен, чем розувастатин, в то время как лактоновая форма считается клинически неактивной. Более 90% фармакологической активности по ингибированию ГМГ-КоА редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Приблизительно 90% от принятой дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом. Данным путем выводится как абсорбированное, так и не абсорбированное активное вещество. Оставшаяся часть выводится с мочой. Примерно 5% розувастатина выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 19 ч. Период полувыведения не удлиняется при увеличении дозы. Среднее геометрическое значение плазменного клиренса – около 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в захват розувастатина печенью вовлечен мембранный переносчик OATP-C. Данный переносчик играет важную роль в элиминации розувастатина печенью.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При приеме розувастатина несколько раз в сутки изменений в фармакокинетических параметрах не наблюдается.

Особые группы пациентов

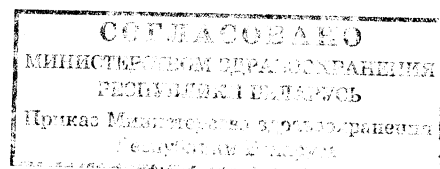
Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина.

Этнические группы

Сравнительные исследования фармакокинетики показали двукратное увеличение среднего значения AUC и C_{max} у пациентов азиатского происхождения (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индийцев было отмечено превышение примерно в 1,3 раза среднего значения AUC и C_{max} . При этом анализ показателей фармакокинетики для всей исследуемой популяции не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике препарата среди представителей европеоидной и негроидной рас.

Пациенты с нарушением функции почек



2573 Б-2018

У пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточностью плазменная концентрация розувастатина или N-десметил метаболита существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметил метаболита в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у 2-х пациентов с баллом 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью было отмечено удлинение $T_{1/2}$, примерно в 2 раза превышающее аналогичный показатель для пациентов с более низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетические полиморфизмы

В фармакокинетику ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в том числе розувастатина, вовлечены транспортные белки OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическими полиморфизмами SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) имеется риск увеличения экспозиции розувастатина. Индивидуальные полиморфизмы SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA ассоциируются с увеличением экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Данное специфическое генотипирование не внедрено в протоколы клинической практики, однако пациентам, у которых известно наличие указанных типов полиморфизмов, рекомендуется назначать меньшую суточную дозу розувастатина.

Дети

Два фармакокинетических исследования с розувастатином (в виде таблеток) у детей с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией в возрасте 10-17 или 6-17 лет (всего 214 пациентов) показали, что биодоступность у детей сходна или ниже, чем у взрослых пациентов. Воздействие розувастатина было предсказуемым с точки зрения дозы и времени в течение 2-летнего периода.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основе традиционных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенности. Оценка специальных тестов на воздействие HERG не проводилось. Нежелательные реакции не наблюдались в клинических исследованиях, но наблюдались у животных при условиях воздействия, подобных уровням клинического воздействия: в исследованиях токсичности при повторных дозах гистопатологические изменения печени (вероятно, из-за фармакологического действия розувастатина) наблюдались у мышей, крыс, и меньшей степени с влиянием на желчный пузырь у собак, но не обезьян. Кроме того, тестикулярная токсичность наблюдалась у обезьян и собак при более высоких дозах. Репродуктивная токсичность у крыс выражалась уменьшенными размерами помета, весом помета и выживаемостью детеныша при токсичных для беременной самки дозах, при которых системные воздействия были в несколько раз выше терапевтического уровня воздействия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

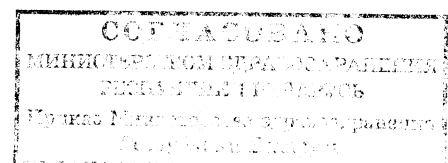
6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон

Повидон

Магния стеарат



Лактоза моногидрат
Состав оболочки:
Лактоза моногидрат
Гипромеллоза
Триацетин
Титана диоксид (E171)
Железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. Каждые 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Фармтехнология»

220024, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Корженевского, 22

Телефон/факс: +375 17 309 44 88, e-mail: ft@ft.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

20/07/2822

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 25.04.2018

Дата подтверждения регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА