

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин.

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

Каждая таблетка содержит 5,21 мг розувастатина кальция, эквивалентно 5 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 40,00 мг, лактозы моногидрат – 2,00 мг (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка содержит 10,42 мг розувастатина кальция, эквивалентно 10 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 40,00 мг, лактозы моногидрат – 2,00 мг (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка содержит 20,83 мг розувастатина кальция, эквивалентно 20 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 80,00 мг, лактозы моногидрат – 4,00 мг (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка содержит 41,66 мг розувастатина кальция, эквивалентно 40 мг розувастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза – 160,00 мг, лактозы моногидрат – 8,00 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Розувастатин - ТАД показан к применению у взрослых.

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) – в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия – в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) – в качестве дополнения к диете.
- Для замедления прогрессирования атеросклероза – в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения плазменной концентрации общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная плазменная концентрация С-реактивного белка ≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая плазменная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

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

При одновременном применении препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г в сутки) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг в сутки.

При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией ХС в плазме крови и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, необходимо также учитывать потенциальный риск развития нежелательных реакций (НР). В случае необходимости доза может быть увеличена через 4 недели.

В связи с возможным развитием НР при применении дозы 40 мг в сутки по сравнению с более низкими дозами препарата повышение дозы до максимальной 40 мг в сутки после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии следует рассматривать только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при применении дозы 20 мг в сутки, и которые будут

находиться под наблюдением врача. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг в сутки.

Не рекомендуется применение дозы 40 мг в сутки у пациентов, ранее не обращавшихся к врачу. После 2–4 недель терапии и (или) при повышении дозы препарата Розувастатин - ТАД необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Розувастатин - ТАД противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы.

Этнические группы

У пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной экспозиции розувастатина. Для пациентов монголоидной расы рекомендуемая начальная доза препарата Розувастатин - ТАД составляет 5 мг в сутки, применение препарата Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг в сутки противопоказано.

Генетический полиморфизм

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

Пациенты, предрасположенные к миотоксическим осложнениям

Применение препарата Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений, противопоказано. При необходимости

применения доз 10 мг и 20 мг в сутки рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг в сутки.

Сопутствующая терапия

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

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Достаточное количество данных отсутствует.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

Препарат Розувастатин - ТАД противопоказан при нижеперечисленных состояниях

- Гиперчувствительность к розувастатину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)).
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременный прием с софосбувиром + велпатасвиром + воксилапревиром.
- Одновременный прием циклоспорина.

- Пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.
- У женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции (см. раздел 4.6.).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительные противопоказания при суточной дозе 40 мг

- Пациенты с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
 - гипотиреоз;
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
 - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
 - чрезмерное употребление алкоголя;
 - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
 - одновременный прием фибратов;
 - пациенты монголоидной расы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При суточной дозе до 40 мг

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

При суточной дозе 40 мг и более

Почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судороги.

Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность применения розувастатина у детей в возрасте до 18 лет не установлена. Опыт применения в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять розувастатин у детей в возрасте до 18 лет.

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг в сутки), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром заболевании или прогрессировании сопутствующего заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат Розувастатин - ТАД в дозе 30 мг в сутки или 40 мг в сутки, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг в сутки, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение сывороточной активности креатинфосфокиназы (КФК)

Сывороточную активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная сывороточная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторный анализ. Не следует начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую сывороточную активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

Перед началом терапии

В зависимости от суточной дозы препарат Розувастатин - ТАД должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза.

У таких пациентов необходимо оценить соотношение «польза – риск» назначаемой терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг.

В период терапии препаратом

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять сывороточную активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если сывороточная активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с

ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если сывороточная активность КФК не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают, а сывороточная активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении приема препарата Розувастатин - ТАД или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Рутинный контроль сывороточной активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

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

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

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

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Розувастатин - ТАД и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Розувастатин - ТАД с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска. Препарат Розувастатин - ТАД в дозе 40 мг в сутки противопоказан для комбинированной терапии с фибратами (см. разделы 4.3., 4.5.).

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

Нарушение функции печени

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

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

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы, отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина.

Интерстициальное заболевание легких

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

При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2 типа

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Во время лечения розувастатином в редких случаях отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), которые могут быть опасными для жизни или летальными. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и быть под пристальным наблюдением. При проявлении признаков и симптомов,

указывающих на такие реакции, следует немедленно прекратить применение препарата Розувастатин - ТАД и рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Если у пациента развилась тяжелая кожная нежелательная реакция (например, ССД или DRESS-синдром) в процессе применения препарата Розувастатин - ТАД, этот препарат более не следует назначать пациенту ни при каких условиях.

Специальная информация о вспомогательных веществах

Препарат Розувастатин - ТАД содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в частности, OATP1B1 и BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1, разделы 4.2., 4.4.).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Применение розувастатина противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы 4.3., 4.4., Таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

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

Эзетимиб

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

Антациды

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

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC_(0-t) розувастатина на 20 % и его $C_{\max}$ – на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома P450

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

лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450.

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

Тикагрелор

Тикагрелор может влиять на выведение розувастатина почками, повышая риск накопления розувастатина. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременный прием тикагрелора и розувастатина приводил к снижению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу.

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

Дозу препарата Розувастатин - ТАД следует корректировать при необходимости его одновременного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов перед их назначением одновременно с розувастатином. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата Розувастатин - ТАД должна составлять 5 мг 1 раз в сутки.

Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Розувастатин - ТАД, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза препарата Розувастатин - ТАД при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

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

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

Режим сопутствующей терапии	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 2 и более раза		

Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в сутки 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг 2 раза в сутки	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2,0 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза

Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

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

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

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

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К

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

Контрацептивы для приема внутрь/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

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

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении

данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные средства

Дигоксин

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

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

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение препаратом Розувастатин – ТАД следует прекратить на период приема фузидовой кислоты (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Беременность

Поскольку ХС и вещества, синтезируемые из ХС, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу применения препарата при беременности для матери.

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

Лактация

Данные в отношении проникновения розувастатина в грудное молоко отсутствуют (известно, что другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут проникать в грудное молоко), поэтому в период грудного вскармливания применение препарата необходимо прекратить.

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

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Тем не менее, учитывая возможность развития головокружения и других нежелательных реакций, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения:

часто – сахарный диабет¹.

Психические нарушения:

частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

очень редко – потеря памяти, полинейропатия;

частота неизвестна – периферическая нейропатия, нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары), миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна – глазная миастения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частота неизвестна – кашель, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – запор, тошнота, боль в животе;

редко – панкреатит;

частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз;

очень редко – желтуха, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – миалгия;

редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз (с острой почечной недостаточностью или без нее), волчаночноподобный синдром, разрыв мышцы;

очень редко – артралгия;

частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

очень редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто – астенический синдром;

частота неизвестна – отеки.

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

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

Описание отдельных НР

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

При применении розувастатина может наблюдаться протеинурия преимущественно канальцевого происхождения, выявленная с помощью тест-полосок. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих розувастатин в дозе 10–20 мг/сут, и у

около 3 % пациентов, получающих 40 мг/сут. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или спонтанно исчезает при продолжении лечения. При обзоре данных, полученных в клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении, не было выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

При применении розувастатина во всех дозировках и в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг/сут, сообщалось о следующих нарушениях со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, миопатия (включая миозит) и (в редких случаях) рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови у небольшого числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих нежелательных реакциях: сексуальная дисфункция (сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел 4.4.)); также отмечено, что частота развития рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (в основном повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови) была выше на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

При единовременном приеме нескольких суточных доз препарата фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы

Код АТХ: C10AA07

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенные сывороточные концентрации ХС-ЛПНП, общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает сывороточную концентрацию ХС-ЛПВП, а также снижает

сывороточные концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС-нелПВП, холестерина-липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. Таблицы 2 и 3), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

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

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

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

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

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная сывороточная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг сывороточная концентрация ХС-ЛПНП достигала значений менее 3 ммоль/л.

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

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

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной сывороточной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. Таблицу 3). Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении содержания ХС-ЛПВП (см. раздел 4.4.).

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней сывороточной концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» [ТКИМ] сонных артерий) изучалось влияние розувастатина на ТКИМ. Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг в сутки либо плацебо в течение 2-х лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на -0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал (ДИ) от -0,0196 до -0,0093, $p < 0,001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКИМ на 0,0014 мм/год (0,12 %/год [недостойное различие]) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12 %/год [$p < 0,001$]) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКИМ

и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна назначаться пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

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 %, ДИ 0,40-0,68, $p < 0,001$), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 %, ДИ 0,30-0,70) и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 %, ДИ 0,67-0,97, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был в целом схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

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

Элиминация

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

Возраст и пол

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

Этнические группы

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не было выявлено увеличения системной экспозиции розувастатина. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8-9 баллов по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение системной экспозиции, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактоза

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

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

Макрогол-6000

Титана диоксид (E171)

Лактозы моногидрат

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

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактоза

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

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

Макрогол-6000

Титана диоксид (E171)

Лактозы моногидрат

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

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактоза

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

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

Макрогол-6000

Титана диоксид (E171)

Лактозы моногидрат

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

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактоза

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный, безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

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

Макрогол-6000

Титана диоксид (E171)

Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг

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

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

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

ТАД Фарма ГмбХ, Хайнц-Ломанн-Штрассе 5, 27472 Куксхафен

Тел.: +49 (4721) 606-0

Факс: +49 (4721) 606-333

Адрес эл. почты: info@tad.de

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000125)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28 января 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

21 августа 2023 г.

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