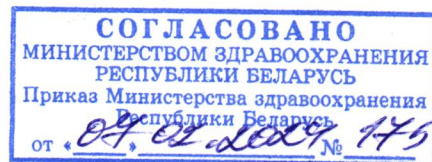


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РОКСЕРА® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг
 РОКСЕРА® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг
 РОКСЕРА® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг
 РОКСЕРА® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг
Розувастатин



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит 5 мг розувастатина (что соответствует 5,21 мг розувастатина кальция).
 Каждая таблетка содержит 10 мг розувастатина (что соответствует 10,42 мг розувастатина кальция).
 Каждая таблетка содержит 20 мг розувастатина (что соответствует 20,83 мг розувастатина кальция).
 Каждая таблетка содержит 40 мг розувастатина (что соответствует 41,66 мг розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества с известным действием: лактоза, лактозы моногидрат

Количество лактозы в одной таблетке:

	таблетки 5 мг	таблетки 10 мг	таблетки 20 мг	таблетки 40 мг
Лактоза	41,9 мг	41,9 мг	83,8 мг	167,6 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенными краями и выгравированным числом 5 на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенными краями и выгравированным числом 10 на одной стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг: круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенным краем.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг: двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение гиперхолестеринемии

Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и детей 6 лет и старше, в качестве дополнения к диете при неэффективности других, нефармакологических методов лечения (например, физические упражнения, снижение веса).

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей 6 лет и старше, в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, метод ЛПНП-афереза), либо при невозможности применения данной терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Для снижения риска возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском их развития, как дополнительная коррекция других факторов риска.

4.2 Режим дозирования и способ применения

До начала лечения пациент должен быть переведен на стандартную диету с пониженным содержанием холестерина; следует придерживаться этой диеты в период лечения. Доза препарата устанавливается индивидуально, в зависимости от целей терапии, ответа пациента на лечение, с учетом действующих рекомендаций по целевым уровням липидов.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг или 10 мг один раз в сутки, как для пациентов, впервые принимающих статины, так и для переходящих с терапии другим ингибитором ГМГ-КоА редуктазы. При выборе стартовой дозы необходимо учитывать исходный индивидуальный уровень холестерина, а также возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциальный риск развития нежелательных реакций (смотрите далее). 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 удастся 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 осложнений

В исследовании по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений использовалась доза розувастатина 20 мг в сутки.

Особые категории пациентов

Применение в педиатрии

Применение препарата у детей должно осуществляться только под наблюдением специалиста.

Дети и подростки от 6 до 17 лет (на стадии II и выше по Таннеру)

У детей и подростков с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией начальная доза препарата обычно составляет 5 мг в сутки. Обычная суточная доза для детей от 6 до 9 лет составляет от 5 до 10 мг перорально один раз в сутки. Безопасность и эффективность доз свыше 10 мг не была изучена у этой группы популяции. Для детей от 10 до 17 лет обычная суточная доза составляет от 5 до 20 мг перорально один раз в сутки. Безопасность и эффективность доз свыше 20 мг не была изучена у этой группы популяции.

У детей и подростков от 6 до 17 лет с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная доза препарата составляет 20 мг в сутки. Рекомендуется начальная доза от 5 до 10 мг в зависимости от возраста, веса и предшествующего применения статинов. В соответствии с рекомендациями по применению в педиатрии титрование максимальной дозы 20 мг должно осуществляться с учетом ответа пациента на лечение и индивидуальной переносимости. До начала приема лекарственного средства дети и подростки должны быть переведены на стандартную диету с пониженным содержанием холестерина; пациентам следует продолжать придерживаться этой диеты на протяжении всего периода лечения.

Безопасность и эффективность доз розувастатина, превышающих 20 мг, у детей не изучены. Применение розувастатина в дозе 40 мг не рекомендовано для данной категории пациентов.

Дети младше 6 лет

Безопасность и эффективность применения розувастатина у детей младше 6 лет не изучались. Поэтому, препарат не рекомендуется для применения у данной категории пациентов.

Пожилые пациенты

Пациентам в возрасте старше 70 лет рекомендуется начинать приём препарата с дозы 5 мг. Не требуется каких-либо других коррекций доз по причине возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с лёгкой или средней степенью почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг, при этом доза 40 мг противопоказана. Применение препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Увеличения системного воздействия розувастатина у пациентов с баллами по шкале Чайлд-Пью 7 или ниже выявлено не было, однако данное увеличение было отмечено при 8 и 9 баллах. У таких пациентов должна быть проведена оценка почечной функции. Опыт применения препарата у пациентов со значениями Чайлд-Пью выше 9 отсутствует. Препарат Роксера® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

Расовая принадлежность

Отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов азиатского происхождения. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 5 мг. Доза препарата 40 мг противопоказана данной категории пациентов.

Генетический полиморфизм

Известно, что некоторые типы генетического полиморфизма могут привести к повышению биодоступности розувастатина. Таким пациентам рекомендуется более низкая суточная доза препарата.

Пациенты с предрасположенностью к миопатии

У пациентов с предрасположенностью к развитию миопатии рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана некоторым лицам из указанной категории пациентов.

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск развития миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении розувастатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме из-за взаимодействия с этими транспортными белками (например, циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, включая комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром; см. разделы 4.4 и 4.5). По возможности, следует рассмотреть альтернативные лекарства, и, если необходимо, рассмотреть вопрос о временном прекращении приема Роксера®. Если совместное применение этих лекарственных препаратов с Роксера® неизбежно, то следует тщательно взвесить пользу и риск, связанные с комбинированным лечением и изменением дозы Роксера® (см. раздел 4.5).

Способ применения

Препарат принимают в любое время суток, независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

Препарат противопоказан:

- пациентам с гиперчувствительностью к розувастатину или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1;
- пациентам с заболеваниями печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови неясной этиологии, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или 0,5 мл/с);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, принимающим циклоспорин;

- во время беременности и в период кормления грудью, а также не использующим соответствующие методы контрацепции;
 - пациентам, принимающим комбинацию софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.
- Доза препарата 40 мг противопоказана пациентам с предрасполагающими факторами к развитию миопатии / рабдомиолиза:
- умеренная степень почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин или 1 мл/с);
 - гипотиреоз;
 - мышечные расстройства в индивидуальном или семейном анамнезе;
 - установленные случаи миотоксических явлений при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
 - алкогольная зависимость;
 - в ситуациях, при которых может происходить повышение содержания розувастатина в плазме крови;
 - пациентам азиатского происхождения;
 - при одновременном приеме фибратов.

4.4 Меры предосторожности при применении

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, определяемая скрининговым тестом, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной и не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. В постмаркетинговом периоде серьезные нарушения функции почек чаще наблюдались при дозах препарата, превышающих 40 мг. У пациентов, принимающих 40 мг препарата, рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Действие на скелетные мышцы

При применении розувастатина, в особенности, в дозах, превышающих 20 мг, сообщалось о случаях влияния на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях, рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и эзетимиба. Поскольку фармакодинамическое взаимодействие не может быть исключено, следует проявлять осторожность при их совместном применении.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы частота случаев рабдомиолиза, отмеченных на пострегистрационном этапе и связанных с приемом препарата, выше при приеме доз 40 мг.

В нескольких случаях сообщалось, что статины индуцируют вновь возникшую или усугубляют ранее существовавшую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). Роксера следует отменить в случае ухудшения симптомов. Сообщалось о рецидивах при (повторном) приеме того же или другого статина.

Измерение концентрации креатинфосфокиназы

Уровень креатинфосфокиназы (КФК) не следует определять после физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения концентрации фермента, поскольку это может повлиять на интерпретацию результатов анализа. Если уровень КФК значительно превышает (более чем в пять раз) верхнюю границу нормы, то тест необходимо повторить через 5 - 7 дней. Если при повторном тесте превышение верхней границы нормы более чем в пять раз подтверждается, то лечение препаратом начинать не следует.

До начала терапии

Подобно другим ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы препарат Роксера следует назначать с осторожностью больным с предрасположенностью к миопатии / рабдомиолизу. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;

- мышечные расстройства в индивидуальном или семейном анамнезе;
- случаи миотоксических явлений в анамнезе при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- алкогольная зависимость;
- возраст старше 70 лет;
- ситуации, при которых может происходить повышение содержания розувастатина в плазме крови;
- сопутствующее введение фибратов.

У таких больных необходимо оценить риск и возможную пользу терапии, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение. Если уровень креатинфосфокиназы значительно превышает норму (более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы), то терапию препаратом начинать не следует.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. В таких случаях необходимо измерить уровень активности КФК. Лечение препаратом должно быть прекращено, если уровень КФК заметно повышен (более чем в пять раз относительно верхней границы нормы), или если мышечные симптомы значительно выражены и причиняют ежедневный дискомфорт. При разрешении симптомов и нормализации КФК, следует рассмотреть возможность повторного применения препарата или других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. При отсутствии клинических симптомов у пациентов нет необходимости регулярного мониторинга уровней КФК. Имеются очень редкие сообщения о развитии некротизирующей миопатии иммунологического происхождения во время или после лечения статинами, в том числе розувастатином. Некротизирующая миопатия иммунологического происхождения клинически характеризуется проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня содержания креатинкиназы, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами. В клинических исследованиях с участием небольшого числа лиц, получавших розувастатин и сопутствующую терапию, не получено доказательств повышения действия препарата на скелетные мышцы. Однако увеличение случаев миозитов и миопатий отмечено у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой, азоловыми противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеаз и антибиотиками группы макролидов). Гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии при комбинированном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, следовательно, одновременный прием не рекомендован. Пользу от дополнительного изменения уровня липидов на фоне терапии розувастатином и фибратами или ниацином необходимо сопоставлять с потенциальным риском развития нежелательных реакций. При одновременном применении фибратов прием розувастатина в дозе 40 мг противопоказан (см. разделы 4.5 и 4.8). Роксера® нельзя применять одновременно с фузидовой кислотой для системного применения или в течение 7 дней после отмены лечения фузидовой кислотой. У пациентов, у которых применение фузидовой кислоты считается необходимым, лечение статинами следует прекратить в течение всего срока применения фузидовой кислоты. У пациентов, получавших фузидовую кислоту одновременно со статинами, сообщалось о развитии рабдомиолиза (в некоторых случаях с летальным исходом). Пациентам рекомендуется немедленно обратиться к врачу, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненности. Терапия статинами может быть возобновлена через семь дней после последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное лечение фузидовой кислотой для системного применения, например, для лечения тяжелых инфекций, решение о необходимости совместного применения Роксеры® и фузидовой кислоты должно приниматься индивидуально, а лечение следует проводить под тщательным врачебным наблюдением.

Препарат не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми нарушениями, свидетельствующими о развитии миопатии или предрасполагающими к развитию вторичной почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения, некупируемые судороги).

Влияние на печень

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, препарат следует с осторожностью назначать пациентам, употребляющим чрезмерные количества алкоголя и/или имеющим в анамнезе заболевания печени.

До начала лечения и спустя 3 месяца терапии рекомендуется провести оценку функциональных печеночных проб. Если уровень сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то следует уменьшить дозу препарата или прекратить лечение. В постмаркетинговом периоде серьезные нежелательные явления со стороны печени (как правило, повышение уровня трансаминаз) чаще наблюдались при приеме 40 мг препарата.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, основное заболевание следует лечить до начала терапии розувастатином.

Расовая принадлежность

Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что у лиц азиатского происхождения биодоступность розувастатина выше, чем у представителей европеоидной расы (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Ингибиторы протеаз

Увеличенное системное воздействие розувастатина наблюдалось у пациентов, получавших розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеаз в сочетании с ритонавиром. Следует рассмотреть преимущества от снижения содержания липидов с помощью Роксеры® у пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы и вероятность повышения концентрации розувастатина в плазме в начале терапии и при повышении дозы Роксеры® у пациентов, получавших ингибиторы протеазы. Комбинация с некоторыми ингибиторами протеаз не рекомендуется за исключением случаев, когда проводится коррекция доз Роксеры® (см. разделы 4.2 и 4.5).

Интерстициальные заболевания легких

Очень редкие случаи интерстициальных заболеваний легких регистрировались у пациентов, принимавших статины, особенно при долговременной терапии. Клинические проявления могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, снижение массы тела и лихорадка). В случае подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких терапия статинами должна быть прекращена.

Сахарный диабет

На основании имеющихся данных, статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, а также могут вызвать гипергликемию, требующую антидиабетического лечения, у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета.

Однако этот риск нивелируется понижением риска развития сосудистых заболеваний при приеме статинов, и поэтому не должен быть причиной отмены лечения статинами. Пациентам, находящимся в группе риска (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг / м², повышенный уровень триглицеридов, гипертония), следует проводить клиническое и биохимическое наблюдение в соответствии с имеющимися национальными рекомендациями.

В исследовании JUPITER общая частота сахарного диабета составила 2,8% в группе розувастатина и 2,3% в группе плацебо; диабет развивался в основном у пациентов с уровнями глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль / л.

Дети

Оценка роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и вторичных характеристик полового созревания по шкале Таннера для пациентов от 6 до 17 лет, принимавших розувастатин,

ограничивается периодом в два года. По результатам 2 лет исследования, влияния на рост, массу тела, ИМТ и половое созревание обнаружено не было (см. раздел 5.1).

В клиническом исследовании у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, после упражнений или значительных физических нагрузок чаще, чем у взрослых, отмечали повышение КФК $> 10 \times$ ВГН и мышечные симптомы (см. раздел 4.8).

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении розувастатина сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и реакцию на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могли быть опасными для жизни или фатальными. 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 данную реакцию, прием препарата Роксера следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение.

Если при приеме Роксера у пациента развились тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром, нельзя больше когда-либо возобновлять прием препарата.

Роксера содержит лактозу.

Пациенты с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, а также с ферментной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сопутствующая терапия

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременное применение розувастатина и препаратов-ингибиторов данных транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. разделы 4.2, 4.4, 4.5 Таблицу).

Циклоспорин

При совместном применении розувастатина и циклоспорина значения AUC розувастатина повышаются в среднем в 7 раз (Таблица). Роксера противопоказана пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3). Совместное применение не приводит к изменению концентрации циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеаз

Совместное применение с ингибиторами протеаз может сильно повышать системные концентрации розувастатина (Таблица). В фармакокинетических исследованиях показано, что совместное введение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата из двух ингибиторов протеаз (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира) здоровым добровольцам приводило к трехкратному увеличению равновесного AUC и семикратному - $C_{\max}$ розувастатина. Терапия розувастатином и некоторыми комбинированными препаратами на основе ингибиторов протеаз может быть назначена после тщательного подбора доз розувастатина, основанного на ожидаемом увеличении его биодоступности (см. разделы 4.2, 4.4, 4.5 Таблицу).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к 2-кратному увеличению $C_{\max}$ и AUC розувастатина. По данным специальных исследований не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом, однако может наблюдаться фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) увеличивают риск развития миопатии, если применяются совместно с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Доза

розувастатина 40 мг противопоказана при одновременном применении с фибратами (см. разделы 4.3 и 4.4). У таких пациентов терапия также должна начинаться с дозы 5 мг.

Эзетимиб

Совместное применение у пациентов с гиперхолестеринемией розувастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг привело к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза (Таблица). Тем не менее, фармакодинамическое взаимодействие, с точки зрения нежелательных реакций, не может быть исключено (см. раздел 4.4).

Антацидные препараты

Одновременный прием розувастатина и суспензии антацида, содержащей гидроксиды магния и алюминия, приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50 %. Этот эффект менее выражен при приеме антацидного препарата через 2 часа после приема Роксеры. Клиническое значение указанного взаимодействия не изучалось.

Тикагрелор

Тикагрелор может влиять на почечную экскрецию розувастатина, увеличивая риск накопления розувастатина. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу.

Эритромицин

Совместное применение розувастатина и эритромицина может приводить к снижению AUC и уменьшению C_{max} розувастатина на 20 % и 30 %, соответственно. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Следовательно, лекарственного взаимодействия вследствие цитохром P450 – опосредованного метаболизма не ожидается. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (Таблица)

Дозу препарата Роксера следует корректировать при необходимости совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими его экспозицию. Если ожидается увеличение экспозиции (AUC) в 2 раза и более, то начальная доза препарата Роксера должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата Роксера так, 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 Роксера при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с атазанавиром / ритонавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Если наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, начальную дозу снижать не нужно, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг.

Таблица

Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических испытаний

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина *
2-кратное или более чем 2-кратное увеличение AUC розувастатина		
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в сут., 15 дней	10 мг 1 раз в сут.	Увеличение в 7,4 раза
03.01.2024		Стр 8 из 19

Циклоспорин 75 – 200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сут., 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг / паритапревир 150 мг / ритонавир 100 мг 1 раз в сут. / дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг / элбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг / пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней	5 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг спустя 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина *
Менее чем 2-кратное увеличение AUC розувастатина		
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза **
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина *
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

* Данные, представленные как кратное изменение, показывают соотношение показателя AUC при совместном приеме к таковому при монотерапии розувастатином.
Данные, представленные как % изменение, отражают разницу (%) по отношению к монотерапии розувастатином.

** Несколько исследований лекарственных взаимодействий были выполнены с различными дозами розувастатина; в таблице представлены самые значимые отклонения.

Следующие лекарственные препараты/комбинации не оказали клинически значимого влияния на AUC розувастатина при одновременном применении: Алеглитазар 0,3 мг при приеме 7 дней; Фенофибрат 67 мг 7 дней 3 раза в сутки; Флуконазол 200 мг, прием внутрь 11 дней; Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 8 дней 2 раза в день; Кетоконазол 200 мг 7 дней два раза в день; Рифампицин 450 мг, прием внутрь 7 дней; Силимарин 140 мг 5 дней 3 раза в сутки.

Влияние розувастатина

Антагонисты витамина К

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы начало терапии препаратом Роксера или увеличение его дозы у пациентов, одновременно получающих антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты), могут приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена препарата Роксера или снижение его дозы могут приводить к уменьшению данного отношения. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Пероральные контрацептивы / гормональная заместительная терапия

Совместное применение розувастатина и пероральных контрацептивов может приводить к увеличению АУС этинил эстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при использовании данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентками.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

По данным специальных исследований не следует ожидать клинически значимого взаимодействия розувастатина и дигоксина.

Фузидовая кислота

При системном применении фузидовой кислоты совместно со статинами может повыситься риск миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия до сих пор неизвестен (как фармакодинамического, так и фармакокинетического, так и обоих). Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе со летальным исходом) у пациентов, принимавших эту комбинацию. Если лечение фузидовой кислотой является необходимым, лечение розувастатином следует прекратить в течение всего периода лечения фузидовой кислотой (см. раздел 4.4).

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий были выполнены с участием только взрослых пациентов. Особенности взаимодействия для педиатрической популяции не известны.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Розувастатин противопоказан при беременности и в период лактации.

Беременность

Женщины детородного возраста должны применять соответствующие меры контрацепции.

Лактация

Поскольку холестерин и продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных. В исследованиях на животных получены ограниченные сведения о фетотоксичности. Если на фоне приема препарата наступает беременность, лечение должно быть прекращено немедленно.

Розувастатин секретируется в материнское молоко крыс. Данные для человека отсутствуют.

Фертильность.

Данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать такого воздействия. При

9053 - 2021

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

управлении автомобилем или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На фоне терапии розувастатином зарегистрированы преимущественно легкие и преходящие нежелательные реакции. По причине их развития менее 4 % пациентов, принимавших розувастатин, прекратили участие в контролируемых клинических испытаниях.

Таблица со списком нежелательных реакций

На основании данных клинических исследований и обширного опыта применения в нижеприведенной таблице представлен профиль нежелательных реакций на розувастатин. Нежелательные реакции классифицированы по частоте возникновения и по классам систем органов.

Частота нежелательных реакций представлена следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$); частота не известна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота не известна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек		
Нарушения со стороны эндокринной системы	¹ Сахарный диабет				
Нарушения психики					Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение			Полинейропатия, потеря памяти	Периферическая нейропатия, нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные» сновидения), миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения					Глазная миастения
Нарушения со стороны					Кашель, одышка

03.01.2024

Стр 11 из 19

дыхательной системы, органов 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 активности «печеночных» трансаминаз	Желтуха, гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд, сыпь, крапивница			Синдром Стивенса-Джонсона, реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночно-подобный синдром, разрыв мышц	Артралгия	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, заболевания сухожилий, в ряде случаев осложненные разрывом
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Гематурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Гинекомастия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астенический синдром				Периферические отеки

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

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций носит дозозависимый характер.

Описание отдельных нежелательных реакций

Со стороны почек: при приеме розувастатина наблюдалась протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) были обнаружены у < 1 % пациентов, принимавших 10 и 20 мг розувастатина, и примерно у 3 % пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг. Минимальное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований и опыта постмаркетингового применения не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек. У некоторых пациентов, проходивших курс лечения розувастатином, наблюдалась гематурия, но данные клинических исследований показали, что частота возникновения таких случаев низкая.

Со стороны скелетно-мышечной ткани: действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности > 20 мг.

Повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) в зависимости от принимаемой дозы выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и преходящими. Если содержание КФК в 5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН), то лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).

Со стороны печени: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности «печеночных» трансаминаз в зависимости от принимаемой дозы было выявлено у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. При этом в большинстве случаев это повышение было незначительным, бессимптомным и преходящим.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

- сексуальная дисфункция;
- в исключительно редких случаях – интерстициальное заболевание легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4).

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) была выше при применении дозы 40 мг.

Дети и подростки

В 52-недельном клиническом исследовании у детей и подростков после упражнений или значительных физических нагрузок чаще, чем у взрослых, отмечали повышение КФК > 10 x ВГН и мышечные симптомы (см. раздел 4.4). В иных случаях профиль безопасности розувастатина у детей и подростков подобен таковому у взрослых.

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29; факс: +375(17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Специфического лечения при передозировке не существует.

В случае передозировки рекомендовано симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Гемодиализ не дает положительного эффекта.

НД РБ

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

9053 - 2021

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидимические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Код АТХ [C10AA07].

Механизм действия

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы – фермента, катализирующего превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия препарата является печень – орган-мишень гипохолестериновой терапии. Розувастатин увеличивает число рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, повышая захват и катаболизм ЛПНП, и замедляет синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), тем самым снижая общее содержание ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ХС и ТГ) и повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Препарат также снижает количество аполипотеина В (АпоВ), ХС не-ЛПВП, ХС ЛПОНП, ТГ ЛПОНП и увеличивает содержание аполипотеина А-I (АпоА-I). Роксера также уменьшает соотношения: ХС ЛПНП / ХС ЛПВП, ОХС / ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП / ХС ЛПВП, АпоВ / АпоА-I.

Таблица

Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (среднее отклонение от исходного уровня в %)

Доза	N	ХС ЛПНП	Общий ХС	ХС ЛПВП	ТГ	ХС не-ЛПВП	АпоВ	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

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

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

Из объединенных 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 ЕАС 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 снижение значения 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 фенофибратом и увеличение уровня ХС-ЛПНП при комбинированном применении розувастатина с ниацином.

В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR), 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (<10% по Фрамингемской шкале риска 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 участков 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 снижением риска сердечно-сосудистых осложнений не подтверждена. Пациенты, принявшие участие в исследовании METEOR, 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 развития сердечно-сосудистых патологий (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).

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 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 ≥ 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 составило 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, девушки в возрасте не менее 1 года после менархе) с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией принимали 5, 10 или 20 мг розувастатина либо плацебо ежедневно в течение 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 до 20 мг один раз в сутки, достигли целевого 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 препарата 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 целевых доз 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 ($n = 64$) титровние дозы проводилось до максимальной 10 мг один 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 липидных 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, отношения ТГ, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ОХС/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 приведенном 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 для получения информации об использовании в педиатрии).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Розувастатин захватывается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения составляет приблизительно 134 литра. Около 90 % препарата связывается с белками, главным образом с альбумином.

Биотрансформация

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Метаболизм препарата *in vitro* исследовался в гепатоцитах человека. Показано, что розувастатин является слабым субстратом для метаболических процессов, опосредованных через систему цитохрома P450. Основным изоферментом цитохрома P450, вовлеченным в этот метаболический процесс, является CYP2C9, а изоферменты 2C19, 3A4 и 2D6 вовлечены в меньшей степени. Основные выделенные метаболиты - N-десметил и лактонные производные. N-десметилловый метаболит приблизительно на 50 % менее активен по сравнению с розувастатином, тогда как лактонные формы рассматриваются как клинически неактивные. Розувастатин обуславливает около 90 % ингибирующей активности циркулирующей ГМГ-КоА редуктазы.

Элиминация

Около 90 % от принятой дозы розувастатина выводится из организма в неизменном виде с фекалиями (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин). Около 5 % препарата экскретируется в неизменном виде с мочой. Период полувыведения препарата из плазмы крови составляет около 19 часов и не увеличивается при увеличении дозы. Средний

геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 литров/час (коэффициент вариации 21,7 %). Наряду с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы поступление розувастатина в гепатоциты включает мембранный транспорт с помощью транспортера OATP-C. Этот транспортер играет важную роль в элиминировании розувастатина печенью.

Линейность

Системное действие розувастатина увеличивается пропорционально дозе. После многократного приема ежедневных доз препарата изменений фармакокинетических параметров не установлено.

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.

Почечная недостаточность: у пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности 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.

Печеночная недостаточность: 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 баллами 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 распределении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, участвуют белки-переносчики OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенного воздействия розувастатина. Отдельные полиморфизмы SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA связаны с более высоким воздействием розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Такое специфическое генотипирование не установлено в клинической практике, но пациентам, у которых известно наличие полиморфизмов такого типа, рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

Педиатрическая популяция: 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 предсказуемо с точки зрения дозы и времени в течение 2-летнего периода.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основе традиционных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенности. Оценка специальных тестов на воздействие на HERG не проводилась. Нежелательные реакции не наблюдались в клинических исследованиях, но наблюдались у животных при уровнях 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 в меньшей степени с эффектами на

желчный пузырь у собак, но не у обезьян. Кроме того, тестикулярная токсичность наблюдалась у обезьян и у собак при более высоких дозах. Репродуктивная токсичность была 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

Ядро таблетки: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Пленочная оболочка: основной сополимер бутилированного метакрилата, макрогол 6000, титана диоксид, лактоза моногидрат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света.

Не требует особых температурных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

28 таблеток или 84 таблетки, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг, 10 мг и 20 мг (2 или 6 блистеров из ОПА/АI/ПВХ пленки и алюминиевой фольги по 14 таблеток) с листком-вкладышем в картонной коробке.

28 таблеток или 84 таблетки, покрытых пленочной оболочкой, по 40 мг (4 или 12 блистеров из ОПА/АI/ПВХ пленки и алюминиевой фольги по 7 таблеток) с листком-вкладышем в картонной коробке.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения