

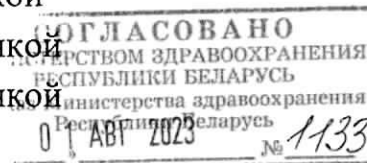
## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Розувастатин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розувастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Розувастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой



### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: розувастатин (в виде розувастатина кальция).

Розувастатин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг розувастатина.

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

Розувастатин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг розувастатина.

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

Розувастатин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг розувастатина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Лечение гиперхолестеринемии

- Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические

упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными у взрослых, подростков и детей старше 6 лет.

- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей старше 6 лет в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.

#### Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

- Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, которые имеют высокий риск развития первого сердечно-сосудистого осложнения (см. раздел 5.1) как дополнение к коррекции других факторов риска.

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

До начала терапии пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза лекарственного препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и ответа пациента на лечение, принимая во внимание текущие согласованные рекомендации.

#### Режим дозирования

##### *Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендуемая начальная доза лекарственного препарата составляет 5 мг или 10 мг один раз в сутки, как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

При выборе начальной дозы следует принимать во внимание индивидуальный уровень холестерина пациента и будущий риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития нежелательных реакций (см. далее).

При необходимости дозу можно увеличить через 4 недели (см. раздел 5.1).

Поскольку в случае применения дозы 40 мг нежелательные реакции возникают чаще, чем при применении меньших доз (см. раздел 4.8), увеличивать дозу до 40 мг следует только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста (см. раздел 4.4). В начале применения дозы 40 мг рекомендуется наблюдение специалиста.

#### *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний*

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

В исследовании снижения риска сердечно-сосудистых событий использованная доза составляла 20 мг в сутки (см. раздел 5.1).

#### Применение у детей и подростков

Применение розувастатина у детей и подростков может осуществляться только под наблюдением специалистов.

*Дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет (стадии развития по Таннеру <II-V)*

Начальная доза розувастатина для детей и подростков с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией составляет 5 мг один раз в сутки.

- У детей в возрасте от 6 до 9 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемый диапазон доз составляет 5-10 мг в сутки. Эффективность и безопасность доз, превышающих 10 мг в сутки, в данной группе не изучена.
- У детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемый диапазон доз составляет 5-20 мг в сутки. Эффективность и безопасность доз, превышающих 20 мг в сутки, в данной группе не изучена.

Титрование дозы должно проводиться в зависимости от индивидуального ответа и переносимости пациентом согласно рекомендациям по лечению пациентов детского возраста (см. раздел 4.4). Перед началом лечения пациенту следует придерживаться стандартной диеты, снижающей уровень холестерина; соблюдение этой диеты должно быть продолжено во время лечения розувастатином.

#### *Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия*

У детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 20 мг в сутки.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг в сутки в зависимости от возраста, массы тела и предыдущего применения статинов. Титрование дозы до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки должно проводиться в зависимости от индивидуального ответа и переносимости пациентом согласно рекомендациям по лечению пациентов детского возраста (см. раздел 4.4). Перед началом лечения пациенту следует придерживаться стандартной диеты, снижающей уровень холестерина; соблюдение этой диеты должно быть продолжено во время лечения розувастатином.

Опыт применения розувастатина в дозах, отличных от 20 мг, в данной группе пациентов ограничен.

Доза 40 мг не применяется в данной группе пациентов.

#### *Дети младше 6 лет*

Безопасность и эффективность применения у детей младше 6 лет не изучались. Таким образом, Розувастатин не рекомендуется для применения у детей младше 6 лет.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг (см. раздел 4.4). Другой коррекции доз в зависимости от возраста не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина  $<60$  мл/мин). Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренным нарушением функции почек. Применение розувастатина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек противопоказано для всех доз (см. разделы 4.3 и 5.2).

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

Повышения системного воздействия розувастатина у пациентов с оценкой по шкале Чайлд-Пью 7 или ниже не наблюдалось. Однако повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов с оценками по шкале Чайлд-Пью 8 и 9 (см. раздел 5.2). У этих пациентов следует рассмотреть возможность оценки функции почек (см. раздел 4.4). Нет опыта применения у пациентов с оценкой по шкале Чайлд-Пью выше 9. Розувастатин противопоказан пациентам с активным заболеванием печени (см. раздел 4.3).

##### *Расовая принадлежность*

Повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов азиатского происхождения (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2). Рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана данной категории пациентов.

##### *Генетический полиморфизм*

Известны определенные типы генетических полиморфизмов, которые могут привести к увеличению экспозиции розувастатина (см. раздел 5.2). Для пациентов с такими типами генетических полиморфизмов рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

### *Пациенты с факторами, предрасполагающими к миопатии*

Рекомендуемая начальная доза для пациентов с предрасполагающими факторами к миопатии составляет 5 мг (см. раздел 4.4).

Некоторым из этих пациентов противопоказана доза 40 мг (см. раздел 4.3).

### *Сопутствующая терапия*

Розувастатин является субстратом различных белков-переносчиков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) увеличивается, когда розувастатин применяется одновременно с определенными лекарственными препаратами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими белками-переносчиками (например, циклоспорином и некоторыми ингибиторами протеазы, включая комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром; см. разделы 4.4 и 4.5). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. Если же применение указанных выше лекарственных препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность коррекции его дозы (см. раздел 4.5).

### Способ применения

Внутрь.

Розувастатин можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- активное заболевание печени, включая необъяснимое стойкое повышение сывороточных трансаминаз и любое повышение сывороточных трансаминаз, превышающее в 3 раза верхнюю границу нормы (ВГН);
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием софосбувира/велпатасвира/воксилапревира (см. раздел 4.5);
- одновременное применение циклоспорина;
- беременность, период кормления грудью, а также применение у женщин репродуктивного возраста, не использующих надежные средства контрацепции;

- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. лекарственный препарат содержит лактозу).

Доза 40 мг противопоказана пациентам с предрасполагающими факторами к развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина  $<60$  мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- миотоксичность при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, которые могут привести к увеличению плазменных концентраций розувастатина;
- азиатское происхождение;
- одновременный прием фибратов.

См. разделы 4.4, 4.5 и 5.2.

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

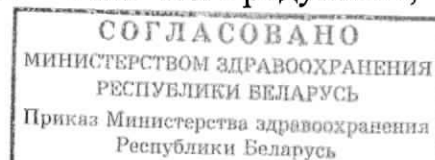
##### Влияние на почки

У пациентов, получавших более высокие дозы розувастатина, в частности 40 мг, наблюдалась протеинурия, обнаруживаемая с помощью тест-полоски и в основном канальцевого происхождения, которая в большинстве случаев была преходящей или периодической. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессирующей почечной недостаточности (см. раздел 4.8). В пострегистрационном периоде частота сообщений о серьезных нарушениях функции почек выше при применении дозы 40 мг. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время планового наблюдения за пациентами, принимающими дозу 40 мг.

##### Влияние на скелетную мускулатуру

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз розувастатина, превышающих 20 мг, сообщалось о миалгии, миопатии, в редких случаях рабдомиолиза. Редкие случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие этих лекарственных препаратов (см. раздел 4.5), и следует соблюдать осторожность при их комбинированном применении.

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в



пострегистрационном периоде частота сообщений о рабдомиолизе на фоне приема розувастатина выше при применении дозы 40 мг.

#### *Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)*

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена ( $>5 \times \text{ВГН}$ ), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный анализ подтверждает исходную активность КФК  $>5 \times \text{ВГН}$ .

#### *До начала терапии*

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

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- миотоксичность при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст  $>70$  лет;
- состояния, которые могут привести к увеличению плазменных концентраций розувастатина (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.2);
- одновременный прием фибратов.

У таких пациентов следует оценить соотношение возможного риска и пользы терапии и рекомендуется клинический мониторинг. Если исходный уровень КФК значительно повышен ( $>5 \times \text{ВГН}$ ), лечение не следует начинать.

#### *Во время терапии*

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщать о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК значительно повышена ( $>5 \times \text{ВГН}$ ) или мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК  $\leq 5 \times \text{ВГН}$ ). Если симптомы исчезнут и активность КФК вернется к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении

розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в самой низкой дозе при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен. Во время и после лечения статинами, в том числе розувастатином, отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ), клинически проявляющейся стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами.

В клинических исследованиях у небольшого числа пациентов, которые принимали розувастатин и получали сопутствующую терапию, не было отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы и антибиотики группы макролидов. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Следует тщательно оценить пользу дальнейшего изменения уровня липидов при комбинированном применении розувастатина с фибратами или ниацином в сравнении с потенциальными рисками таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана для одновременного применения с фибратами (см. разделы 4.5 и 4.8).

Розувастатин нельзя применять одновременно с препаратами фузидовой кислоты системного действия или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, которым применение фузидовой кислоты системного действия необходимо, лечение статинами следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (включая некоторые летальные исходы) у пациентов, получавших фузидовую кислоту в сочетании со статинами (см. раздел 4.5). Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненности. Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после введения последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда требуется длительное системное применение фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, решение о

необходимости одновременного применения фузидовой кислоты и розувастатина должно приниматься в индивидуальном порядке и под тщательным наблюдением врача.

Розувастатин не следует применять у пациентов с острым, серьезным состоянием, указывающим на миопатию или предрасполагающим к развитию почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые нарушения метаболизма, нарушения со стороны эндокринной системы и нарушения электролитного баланса, или неконтролируемые судороги).

Сообщалось о нескольких случаях дебюта миастении гравис, спровоцированной применением статинов, или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении (см. раздел 4.8). В случае ухудшения симптомов применение розувастатина следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива миастении при повторном применении того же или другого статина.

#### Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи

При применении розувастатина были зарегистрированы кожные нежелательные реакции тяжелой степени, включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или приводить к летальному исходу (см. раздел 4.8). При назначении розувастатина пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным наблюдением.

При возникновении признаков и симптомов, указывающих на такие нежелательные реакции, необходимо немедленно отменить розувастатин и назначить альтернативное лечение. Если у пациента на фоне применения розувастатина развилась серьезная нежелательная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, лечение розувастатином у данного пациента возобновлять не следует.

#### Влияние на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, розувастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые употребляют чрезмерное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до и

через 3 месяца после начала лечения. Если уровень сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, следует прекратить лечение розувастатином или снизить дозу. В пострегистрационном периоде частота сообщений о серьезных нарушениях функции печени (связанных, в основном, с повышением активности печеночных трансаминаз) выше при применении дозы 40 мг.

У пациентов со вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, терапия основного заболевания должна быть проведена до начала лечения розувастатином.

#### Раса

Исследования фармакокинетики показали большую экспозицию у пациентов азиатского происхождения по сравнению с представителями европеоидной расы (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Ингибиторы протеазы

При одновременном приеме розувастатина и ингибиторов протеаз в сочетании с ритонавиром наблюдалось увеличение системной экспозиции розувастатина. Следует учитывать как пользу от снижения уровня липидов при применении розувастатина у пациентов с ВИЧ, так и возможность повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале лечения и при повышении дозы розувастатина у пациентов, принимающих ингибиторы протеазы. Не рекомендуется одновременный прием с некоторыми ингибиторами протеазы без коррекции дозы розувастатина (см. разделы 4.2 и 4.5).

#### Интерстициальное заболевание легких

Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.8). Проявлениями заболевания могут являться затруднение дыхания, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

#### Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины способны повышать уровень глюкозы в крови, и в случае пациентов с предрасположенностью к сахарному диабету, могут приводить к уровню гипергликемии, при котором целесообразно назначать лечение сахарного диабета. Однако, польза лечения статинами превышает данный риск, и, следовательно, прекращение терапии статинами не требуется.

Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$ , повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) должны находиться под тщательным клиническим и биохимическим мониторингом в соответствии с национальными рекомендациями.

В клиническом исследовании JUPITER общая частота сообщений о развитии сахарного диабета составила 2,8 % в группе розувастатина и 2,3 % в группе плацебо, в основном у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

#### Применение в педиатрии

Оценка линейного роста, массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по шкале Таннера у детей в возрасте от 6 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничена двухлетним периодом. После двух лет лечения в рамках исследования не было обнаружено влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание (см. раздел 5.1).

В клиническом исследовании, в котором дети и подростки получали розувастатин на протяжении 52 недель, повышение уровня КФК ( $>10 \times \text{ВГН}$ ) и мышечные симптомы после физических упражнений или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с клиническими исследованиями у взрослых (см. раздел 4.8).

#### Вспомогательные вещества

Розувастатин содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

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

#### Влияние применения других лекарственных препаратов на розувастатин

*Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. разделы 4.2, 4.4 и таблицу 1 в 4.5).

*Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличивается в 7 раз в сравнении со

значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3). Одновременный прием данных препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному повышению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира) здоровыми добровольцами было выявлено повышение примерно в 3 раза AUC и в 7 раз  $C_{\max}$  розувастатина. Сопутствующее применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеаз возможно после тщательного подбора дозы розувастатина, основанного на ожидаемом увеличении его экспозиции (см. разделы 4.2, 4.4 и таблицу 1 в 4.5).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: одновременный прием розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза  $C_{\max}$  и AUC розувастатина (см. раздел 4.4).

Основываясь на данных специфического взаимодействия, не ожидается значимого взаимодействия с фенофибратом, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (1 г/сутки или больше) ниацина (никотиновой кислоты) при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивают риск возникновения миопатии, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при монотерапии. Одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказан (см. разделы 4.3 и 4.4). Начальная доза розувастатина у пациентов данной группы не должна превышать 5 мг.

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения нежелательных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом (см. раздел 4.4).

Антациды: одновременный прием розувастатина и антацидов в виде суспензии, содержащей алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Это

действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена.

*Эритромицин:* одновременный прием розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и  $C_{\max}$  розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

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

*Изоферменты цитохрома P450:* результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Следовательно, лекарственные взаимодействия в результате метаболизма, опосредованного цитохромом P450, не ожидаются. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия с лекарственными препаратами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными препаратами, которые увеличивают его экспозицию. Если ожидается увеличение экспозиции (AUC) в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина так, чтобы его ожидаемая экспозиция не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без взаимодействующих лекарственных препаратов. Например, максимальная суточная доза розувастатина 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).

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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

| Режим сопутствующей терапии                                                                                                 | Режим приема розувастатина  | Изменение AUC розувастатина* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Двукратное или более увеличение AUC розувастатина</b>                                                                    |                             |                              |
| Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир (400 мг / 100 мг / 100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в сут. в течение 15 дней | 10 мг однократно            | Увеличение в 7,4 раза        |
| 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        |
| Симепревир 150 мг 1 раз в сут., 7 дней                                                                                      | 10 мг однократно            | Увеличение в 2,8 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 сут., 14 дней             | 5 мг однократно             | Увеличение в 2,6 раза        |
| Терифлунамид                                                                                                                | Нет данных                  | Увеличение в 2,5 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 однократно 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        |
| Капматиниб 400 мг 2 раза в сут.                                                                                             | 10 мг однократно            | Увеличение в 2,1 раза        |
| Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч                                                               | 20 мг однократно            | Увеличение в 2 раза          |
| Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сут.                                                                                           | 20 мг однократно            | Увеличение в 2 раза          |

|                                                                |                                |                         |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.                                | 10 мг однократно               | Увеличение в 1,9 раза   |
| Гемфиброзил 600 мг<br>2 раза в сут., 7 дней                    | 80 мг однократно               | Увеличение в 1,9 раза   |
| <b>Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза</b>         |                                |                         |
| Элтромбопаг 75 мг<br>1 раз в сут., 5 дней                      | 10 мг однократно               | Увеличение в 1,6 раза   |
| Дарунавир 600 мг / ритонавир<br>100 мг 2 раза в сут., 7 дней   | 10 мг 1 раз в сут.,<br>7 дней  | Увеличение в 1,5 раза   |
| Типранавир 500 мг / ритонавир<br>200 мг 2 раза в сут., 11 дней | 10 мг однократно               | Увеличение в 1,4 раза   |
| Дронедарон 400 мг<br>2 раза в сут.                             | Нет данных                     | Увеличение в 1,4 раза   |
| Итраконазол 200 мг<br>1 раз в сут., 5 дней                     | 10 мг однократно               | Увеличение в 1,4 раза** |
| Эзетимиб 10 мг<br>1 раз в сут., 14 дней                        | 10 мг 1 раз в сут.,<br>14 дней | Увеличение в 1,2 раза** |
| <b>Снижение AUC розувастатина</b>                              |                                |                         |
| Эритромицин 500 мг<br>4 раза в сут., 7 дней                    | 80 мг однократно               | Снижение на 20 %        |
| Байкалин 50 мг<br>3 раза в сут., 14 дней                       | 20 мг однократно               | Снижение на 47 %        |

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

\*\* Было выполнено несколько исследований лекарственных взаимодействий с различными дозами розувастатина; в таблице представлены самые значимые отклонения.

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

#### Влияние розувастатина на другие лекарственные препараты

*Антагонисты витамина К:* как и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы лекарственного препарата у пациентов, получающих одновременно

антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты), может приводить к увеличению МНО (международного нормализованного отношения). Отмена или снижение дозы розувастатина может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

*Пероральные контрацептивы / гормонозаместительная терапия:* одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, поэтому нельзя исключить аналогичного действия при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация препаратов достаточно широко применялась женщинами в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась.

*Другие лекарственные препараты*

Дигоксин: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота: исследования взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводились. При системном применении фузидовой кислоты совместно со статинами может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим и/или фармакокинетическим) еще не выяснен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получавших такие комбинации.

Если необходимо лечение фузидовой кислотой системного действия, лечение розувастатином следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Также см. раздел 4.4.

Дети

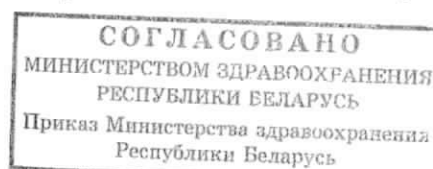
Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых. Степень взаимодействий при применении у детей неизвестна.

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

Розувастатин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Женщины репродуктивного возраста должны применять соответствующие



меры контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает преимущества лечения вовремя беременности. Исследования на животных предоставляют ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Если во время применения данного лекарственного препарата пациентка забеременела, лечение следует немедленно прекратить.

#### Кормление грудью

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

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

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах, розувастатин не должен оказывать воздействия на данные способности. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами нужно учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно носят легкий и временный характер. В контролируемых клинических исследованиях менее 4 % пациентов, принимавших розувастатин, прекратили участие по причине нежелательных реакций.

##### Табличный список нежелательных реакций

На основании данных клинических исследований и обширного опыта пострегистрационного применения в следующей таблице представлен профиль нежелательных реакций розувастатина. Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицируются по частоте возникновения и системно-органному классу (СОК).

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

Таблица 2. Нежелательные реакции

| Класс систем органов                                                           | Часто                                       | Нечасто | Редко                                                          | Очень редко                      | Частота неизвестна                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             |                                             |         | Тромбоцитопения                                                |                                  |                                                                                                     |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          |                                             |         | Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек |                                  |                                                                                                     |
| Эндокринные нарушения                                                          | Сахарный диабет <sup>1</sup>                |         |                                                                |                                  |                                                                                                     |
| Психические нарушения                                                          |                                             |         |                                                                |                                  | Депрессия                                                                                           |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головная боль.<br>Головокружение            |         |                                                                | Полинейропатия.<br>Потеря памяти | Периферическая полинейропатия.<br>Нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары).<br>Миастения |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                                             |         |                                                                |                                  | Глазная миастения                                                                                   |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                             |         |                                                                |                                  | Кашель.<br>Диспноэ                                                                                  |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Запор.<br>Тошнота.<br>Боль в области живота |         | Панкреатит                                                     |                                  | Диарея                                                                                              |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                                             |         | Повышенный уровень печеночных трансаминаз                      | Желтуха.<br>Гепатит              |                                                                                                     |

|                                                                 |         |                             |                                                                                  |              |                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                    |         | Зуд.<br>Сыпь.<br>Крапивница |                                                                                  |              | Синдром Стивенса-Джонсона. Лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами                    |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Миалгия |                             | Миопатия (включая миозит). Рабдомиолиз. Волчаночно-подобный синдром. Разрыв мышц | Артралгия    | Нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывом. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                |         |                             |                                                                                  | Гематурия    |                                                                                                            |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез    |         |                             |                                                                                  | Гинекомастия |                                                                                                            |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Астения |                             |                                                                                  |              | Отек                                                                                                       |

<sup>1</sup> Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

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

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Влияние на почки*

У пациентов, принимающих розувастатин, наблюдалась протеинурия, обнаруживаемая с помощью тест-полоски и в основном канальцевого происхождения. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдались у менее 1 % пациентов,

получающих 10-20 мг розувастатина, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче до + отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает самопроизвольно при продолжении терапии. Обзор данных клинических исследований и опыта пострегистрационного применения до настоящего времени не выявил взаимосвязи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия отмечалась у пациентов, получавших розувастатин, но клинические данные указывают на низкую частоту возникновения данной реакции.

#### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Сообщалось о воздействии на скелетные мышцы, в т. ч. о миалгии, миопатии (включая миозит) и в редких случаях рабдомиолизе с острой почечной недостаточностью или без нее у пациентов, получавших лечение розувастатином, во всех дозировках, и в частности при дозировках >20 мг.

Сообщалось о дозозависимом повышении уровня КФК у пациентов, принимающих розувастатин, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести, бессимптомными и обратимыми. В случае повышения уровня КФК ( $>5 \times \text{ВГН}$ ) лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).

#### *Влияние на печень*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, дозозависимое увеличение уровня трансаминаз наблюдалось у небольшой группы пациентов, принимавших розувастатин; большинство случаев были легкими, бессимптомными и преходящими.

На фоне применения некоторых статинов были зарегистрированы следующие нежелательные явления:

- нарушения половой функции;
- очень редкие случаи интерстициального заболевания легких, зарегистрированные в основном при длительной терапии статинами (см. раздел 4.4).

Частота развития рабдомиолиза, серьезных нарушений функции почек и серьезных нарушений функции печени (которые в основном представляют собой повышение активности печеночных трансаминаз) выше при применении дозы 40 мг.

#### Детская популяция

В клиническом исследовании продолжительностью 52 недели с участием

детей и подростков повышение уровня КФК ( $>10 \times \text{ВГН}$ ) и мышечные симптомы после физических упражнений или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с клиническими исследованиями у взрослых (см. раздел 4.4). В остальных аспектах профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был схожим по сравнению со взрослыми.

#### 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 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/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

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

Сайт: www.rceth.by

#### **4.9. Передозировка**

В случае передозировки специфического лечения не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Следует контролировать функцию печени и уровень КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

**Код АТХ:** C10AA07.

#### Механизм действия

Розувастатин – селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, который является предшественником холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП.

Он также тормозит синтез холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в клетках печени, тем самым снижая общее содержание ЛПНП и ЛПОНП.

#### Фармакодинамические эффекты

Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает содержание аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицу 3). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

| Доза    | Кол-во | ХС-<br>ЛПНП | Общий<br>холестерин | ХС-<br>ЛПВП | Тригли-<br>цериды | ХС-<br>неЛПВП | 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 через 1 неделю после начала лечения, через 2 недели достигается 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и остается неизменным после этого срока.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, независимо от расовой принадлежности, пола или возраста, а также у пациентов с диабетом или наследственной формой гиперхолестеринемии.

Согласно объединенным данным III фазы исследований розувастатин продемонстрировал эффективность при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (среднее исходное значение ХС-ЛПНП

около 4,8 ммоль/л) до достижения целевых показателей Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS; 1998). Около 80 % пациентов, получавших лечение розувастатином в дозе 10 мг, достигли целевых показателей EAS для уровней ХС-ЛПНП (<3 ммоль/л).

В крупном исследовании при участии 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией пациенты получали розувастатин в дозе от 20 до 80 мг в режиме усиленной титрации. Все дозы продемонстрировали положительное влияние на параметры липидов и лечение для достижения целевых показателей. После титрации до ежедневной дозы 40 мг (12 недель лечения) уровень ХС-ЛПНП снизился на 53 %. 33 % пациентов достигли показателей, регламентируемых руководством EAS для уровней ХС-ЛПНП (<3 ммоль/л).

В рамках открытого исследования с усиленным титрованием проводилась оценка ответа на розувастатин в дозе от 20 до 40 мг у 42 пациентов (включая 8 пациентов детского возраста) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В общей популяции среднее снижение уровня ХС-ЛПНП составило 22 %.

В ходе клинических исследований с ограниченным количеством пациентов розувастатин продемонстрировал наличие дополнительной эффективности в снижении уровня триглицеридов при использовании в сочетании с фенофибратом и в повышении уровней ХС-ЛПВП в сочетании с ниацином (см. раздел 4.4).

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (определяется по Фрамингемской шкале риска как <10 % на протяжении 10 лет) со средним уровнем ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), но с субклиническим атеросклерозом (определяемым по толщине комплекса интима-медиа сонной артерии) были рандомизированы в группы приема розувастатина в дозе до 40 мг один раз в сутки или плацебо на протяжении 2 лет.

Розувастатин существенно замедлял скорость прогрессирования максимальной толщины комплекса интима-медиа 12-ти зон сонной артерии по сравнению с плацебо на -0,0145 мм/год (ДИ 95 % -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ). Изменение по сравнению с исходным уровнем составило -0,0014 мм/год (-0,12 %/год, что является не значимым) в группе розувастатина по сравнению с прогрессированием на +0,0131 мм/год (1,12 %/год;  $p < 0,0001$ ) в группе плацебо. На данный момент не было обнаружено прямой корреляции между уменьшением толщины комплекса

интима-медиа и снижением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Популяция, изучаемая в рамках исследования METEOR, находится в зоне низкого риска заболевания ишемической болезнью сердца и не является целевой популяцией для лечения розувастатином в дозе 40 мг. Доза 40 мг должна назначаться только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией при высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.2).

При обосновании использования статинов для первичной профилактики в рамках интервенционного исследования оценки розувастатина (JUPITER) была произведена оценка влияния розувастатина на возникновение основных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у 17 802 мужчин ( $\geq 50$  лет) и женщин ( $\geq 60$  лет). Субъекты исследования были в случайном порядке распределены в группы приема плацебо ( $n = 8901$ ) и розувастатина в дозе 20 мг ( $n = 8901$ ) один раз в сутки; наблюдение за данными группами пациентов велось в среднем 2 года. Концентрация холестерина ЛПНП была снижена на 45 % ( $p < 0,001$ ) в группе приема розувастатина по сравнению с группой приема плацебо.

В ретроспективном анализе группы пациентов высокого риска с исходным уровнем риска по Фрамингемской шкале  $> 20$  % (1558 пациентов) в группе пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось значительное снижение показателя комбинированной конечной точки смертности от сердечно-сосудистых осложнений, 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 осталась неизменной в группе повышенного риска ( $p = 0,193$ ). В ретроспективном анализе группы пациентов высокого риска (9302 пациентов) с исходным уровнем риска  $\geq 5$  % (экстраполировано с включением пациентов старше 65 лет) в группе пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось значительное снижение показателя комбинированной конечной точки исследования, включавшей смертность от сердечно-сосудистых осложнений, инсульт и инфаркт 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 неизменной ( $p = 0,076$ ).

В исследовании JUPITER 6,6 % пациентов из группы розувастатина и 6,2 % из группы плацебо прекратили применение исследуемого лекарственного препарата вследствие появления нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями, повлекшими за собой отмену лекарственного

препарата, были: миалгия (0,3 % в группе розувастатина, 0,2 % в группе плацебо), боли в животе (0,03 % в группе розувастатина, 0,02 % в группе плацебо) и сыпь (0,02 % в группе розувастатина, 0,03 % в группе плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями с частотой больше или равной таковой в группе 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) и миалгия (7,6 % в группе розувастатина, 6,6 % в группе плацебо).

### *Дети*

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом 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 по шкале Таннера) с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией принимали 5 мг, 10 мг или 20 мг розувастатина либо плацебо ежедневно в течение 12 недель, а затем все пациенты переходили на терапию розувастатином последующие 40 недель. 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 холестерина ЛПНП был снижен на 38,3 %, 44,6 % и 50,0 % при приеме 5 мг, 10 мг и 20 мг розувастатина, соответственно, по сравнению с 0,7 % в группе плацебо.

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

После 52 недель исследования не было обнаружено влияния лечения розувастатином на рост, массу тела, индекс массы тела или половое созревание (см. раздел 4.4). Данное исследование ( $n = 176$ ) не подходило для сравнения частоты редких нежелательных реакций.

Розувастатин также изучался в 2-летнем открытом исследовании с титрованием дозы до целевой, в котором участвовало 198 детей в возрасте от 6 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (88 пациентов мужского пола и 110 – женского пола, <II-V стадии по шкале Таннера). Стартовая доза для всех пациентов составляла 5 мг розувастатина один раз в сутки. У пациентов в возрасте от 6 до 9 лет ( $n = 64$ ) доза подбиралась до максимальной 10 мг один раз в сутки, а у пациентов от 10 до 17 лет

( $n = 134$ ) – до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки.

После 24 месяцев лечения розувастатином среднее снижение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным, рассчитанное по методу наименьших квадратов, составило -43 % (исходно: 236 мг/дл, 24-ый месяц: 133 мг/дл). В возрастных группах от 6 до 10 лет, от 10 до 14 лет и от 14 до 18 лет среднее снижение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным, рассчитанное по методу наименьших квадратов, составило -43 % (исходно: 234 мг/дл, 24-ый месяц: 124 мг/дл), -45 % (исходно: 234 мг/дл, 24-ый месяц: 124 мг/дл) и -35 % (исходно: 241 мг/дл, 24-ый месяц: 153 мг/дл) соответственно.

Кроме того, терапия розувастатином в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг также привела к статистически значимым изменениям средних значений следующих второстепенных липидов и липопротеинов по сравнению с исходными: ХС-ЛПВП, общий холестерин, ХС-ЛПНП, соотношение холестерина ЛПНП и ЛПВП, соотношение общего холестерина и холестерина ЛПВП, соотношение триглицеридов и холестерина ЛПВП, соотношение холестерина невысокой плотности и холестерина ЛПВП, АроВ, АроВ/АроА-1. Все изменения улучшали липидный профиль и сохранялись в течение 2 лет.

После 24 месяцев лечения не обнаружено влияния на рост, массу тела, индекс массы тела или половое созревание (см. раздел 4.4).

Розувастатин в дозе 20 мг один раз в сутки в сравнении с плацебо изучался в рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании на 14 детях и подростках (в возрасте от 6 до 17 лет) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией. Исследование начиналось с активной 4-недельной диеты, в течение которой пациенты получали розувастатин в дозе 10 мг. Затем следовала 6-недельная перекрестная фаза, во время которой розувастатин назначался в дозе по 20 мг с предшествующим или последующим назначением плацебо. Затем следовала 12-недельная поддерживающая фаза, во время которой все пациенты получали розувастатин в дозе 20 мг. Те участники исследования, которые получали эзетимиб или аферез, продолжали это лечение в течение всего периода исследования.

После 6-недельного периода лечения розувастатином в дозе 20 мг в сравнении с плацебо наблюдалось статистически значимое ( $p = 0,005$ ) снижение уровня ХС-ЛПНП (22,3 %, 85,4 мг/дл или 2,2 ммоль/л). Также наблюдалось статистически значимое снижение общего холестерина (20,1 %,  $p = 0,003$ ), ХС-нЛПВП (22,9 %,  $p = 0,003$ ), АроВ (17,1 %,  $p = 0,024$ ). Кроме

того, после 6-недельного лечения розувастатином в дозе 20 мг в сравнении с плацебо также наблюдалось снижение ТГ, отношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХ/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и АроВ/АроА-1. Снижение ЛПВП после 6-недельного лечения розувастатином в дозе 20 мг с последующим 6-недельным применением плацебо сохранялось на протяжении 12 недельного поддерживающего периода лечения. У одного пациента наблюдалось уменьшение ЛПНП (8,0 %), ОХ (6,7 %), ХС-нелПВП (7,4 %) после 6-недельного лечения розувастатином в дозе 40 мг после титрования дозы.

Во время длительного открытого лечения у 9 из этих пациентов прием розувастатина в дозе 20 мг на протяжении до 90 недель позволял снизить уровень ХС-ЛПНП в диапазоне от -12,1 % до -21,3 %.

В рамках открытого исследования с использованием метода принудительного титрования у 7 детей и подростков (в возрасте от 8 до 17 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, чьи результаты могли быть проанализированы, процентное снижение уровня ХС-ЛПНП (21,0 %), ОХ (19,2 %) и ХС-нелПВП (21,0 %) от исходного уровня после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг соответствовало результатам, которые были получены в вышеупомянутом исследовании с участием детей и подростков с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

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

### Распределение

Розувастатин в значительной степени захватывается печенью, являющейся местом синтеза холестерина и местом переработки ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет приблизительно 134 л. Около 90 % розувастатина связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином.

### Биотрансформация

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (приблизительно 10 %). В исследованиях метаболизма *in vitro* с использованием клеток печени человека было показано, что розувастатин является недостаточным субстратом для метаболизма посредством цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является

изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными метаболитами розувастатина 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 циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином.

#### Элиминация

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Около 5 % выводимого с мочой розувастатина выводится в неизменном виде. Плазменный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина ОАТР-С, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

#### Линейная зависимость

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при многократном приеме в течение суток.

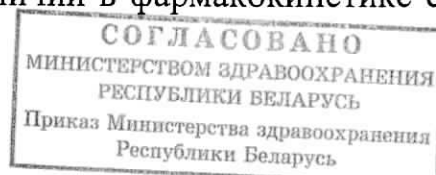
#### Фармакокинетика у особых групп пациентов

##### *Возраст и пол*

Фармакокинетика розувастатина не зависит от пола и возраста у взрослых. Экспозиция розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией была схожа или несколько ниже, чем у взрослых пациентов с дислипидемией (см. «Дети» ниже).

##### *Расовая принадлежность*

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и  $C_{\max}$  (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов азиатского происхождения (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами. У азиатов и индийцев показано увеличение медианы AUC и  $C_{\max}$  в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди



представителей европеоидной и негроидной рас.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (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 стационарном состоянии в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50 % выше, чем у здоровых субъектов.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с различными стадиями нарушения функции печени с 7-ю баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина. У двух пациентов с 8-ю и 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение периода полувыведения, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

#### *Генетический полиморфизм*

В фармакокинетику ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и розувастатина, вовлекаются транспортные белки OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У пациентов с полиморфизмом генов SLC01B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышения экспозиции розувастатина. Индивидуальный полиморфизм SLC01B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA связан с соответствующим увеличением экспозиции розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLC01B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. В клинической практике данный тип генотипирования не установлен, но для пациентов, у которых, как известно, имеются подобные типы полиморфизма, рекомендуется более низкая суточная доза розувастатина.

#### Дети

Фармакокинетические исследования применения розувастатина (в виде таблеток) у детей в возрасте 10-17 лет или 6-17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией (n = 214) продемонстрировали, что экспозиция у детей сопоставима с таковой у взрослых пациентов. Экспозиция розувастатина была прогнозируемой в отношении дозы и

времени на протяжении 2-летнего периода.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Доклинические данные общепринятых исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенности не показывают особой опасности для человека. Отдельные исследования для определения воздействия на ген специфических калиевых каналов сердца (hERG) не проводились. Нежелательные реакции, которые не наблюдались в клинических исследованиях, но наблюдались у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням клинического воздействия, были следующими. В исследованиях токсичности повторных доз гистопатологические изменения печени, вероятно, из-за фармакологического действия розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, в желчном пузыре у собак, но не у обезьян. Кроме этого, наблюдалась тестикулярная токсичность у обезьян и собак при более высоких дозах. Репродуктивная токсичность была обнаружена у крыс, при этом уменьшение размера помета, массы помета и выживаемости детенышей наблюдались при дозах, токсичных для материнского организма, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтического воздействия.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

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

Целлюлоза микрокристаллическая,  
кальция фосфат,  
кросповидон тип В,  
магния стеарат,  
лактоза моногидрат,  
оболочка Опадрай II 85F34610 розовый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль (макрогол), тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172)).

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

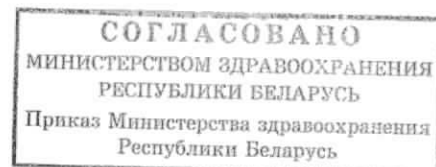
### **6.3. Срок годности**

2 года.

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

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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



10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной непрозрачной пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

**Порядок отпуска:** по рецепту.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ООО «АмантисМед», Республика Беларусь,

223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

20/08/3054

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата регистрации: 25.08.2020

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

