**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и

фармацевтического контроля

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан»

от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.

№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Розувастатин

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - кальциевая соль розувастатина 10.40 мг или 20.80 мг, эквивалентно розувастатину 10.00 мг или 20 мг, соответственно,

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:* [согласно НД РК и приложения 17 Приказа 10]

Полный список вспомогательных веществ см. в [разделе 6.1](#Par2319).

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

[оПИСАНИЕ СОГЛАСНО нд рк]

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой [оПИСАНИЕ СОГЛАСНО нд рк]

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1. Показания к применению**

Терапия гиперхолестеринемии

* первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными
* семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

* профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий как дополнение к коррекции/терапии других факторов риска

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

До начала и во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациент должен соблюдать стандартную гиполипидемическую диету.

**Режим дозирования**

Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и

ответа на лечение.

*Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться уровнем содержания холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена после 4 недель приема препарата. Дозу препарата повышать постепенно.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приёме дозы 40 мг, повышение дозы до максимальной 40 мг может рассматриваться только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приёме дозы 20 мг. Рекомендуется наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

*Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии*

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не принимавшим препарат. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

**Особые группы пациентов**

# *Пациенты детского возраста*

Применение у детей только под наблюдением врача.

*Дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет (шкалаТаннера< II–V)*

*Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией стандартная начальная доза составляет 5 мг.

- у детей в возрасте от 6 до 9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией стандартная дозировка составляет 5–10 мг внутрь один раз в день. Эффективность и безопасность доз, превышающих 10 мг, не исследовалась у данной популяции.

- у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией стандартная дозировка составляет 5–20 мг внутрь один раз в день. Эффективность и безопасность доз, превышающих 20 мг, не исследовалась.

Титрование следует проводить в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью у пациентов детского возраста согласно рекомендациям по лечению детей. Дети и подростки должны соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету до начала приема и на протяжении всего лечения розувастатином.

*Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Для детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендованная максимальная доза составляет 20 мг внутрь один раз в день.

Рекомендованная начальная доза составляет от 5 до 10 мг один раз в день, в зависимости от возраста, массы тела и предшествующего приема статинов. Титрование до максимальной дозы 20 мг один раз в день следует проводить в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью у пациентов детского возраста. Дети и подростки должны соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету до начала приема розувастатина и на протяжении всего лечения розувастатином.

Опыт применения других доз розувастатина помимо 20 мг у данной популяции ограничен.

*Дети в возрасте младше 6 лет*

Исследование безопасности и эффективности у детей в возрасте младше 6 лет не проводилось, в связи с чем препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не рекомендован для приема у детей младше 6 лет.

*Пожилые пациенты*

Не требуется коррекции дозы. Пациентам старше 70 лет рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется, рекомендуемая начальная доза препарата 5 мг. У пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) - применение препарата в дозировке 40 мг противопоказано. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) - применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказано.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Не наблюдалось системного воздействия розувастатина у субъектов с баллами 7 и выше по шкале Чайлд-Пью. Однако наблюдалось повышенное системное воздействие у субъектов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью. Для этой группы пациентов должна проводиться оценка функции почек. Опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной стадии.

*Особые популяции. Этнические группы*

Повышенное системное воздействие наблюдалось у пациентов азиатского происхождения. При изучении фармакокинетических параметров препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при назначении розувастатина данным группам пациентов. Рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатской расы составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана этой группе пациентов.

*Генетические полиморфизмы*

Наличие у пациентов генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 c.421AA связано с увеличением влияния розувастатина (СКМ) по сравнению с SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Пациентам с генотипами c.521CC или c.421AA рекомендуется принимать [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в минимальной ежедневной дозе 1 раз в день.

*Пациенты, предрасположенные к миопатии*

Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами предрасположенности к развитию миопатии. Рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

*Сопутствующее лечение*

Розувастатин представляет собой субстрат различных белков транспортеров (например, OATP1B1 и BCRP). Риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] совместно с лекарственными препаратами, которые могут повысить содержание розувастатина в плазме крови вследствие взаимодействия с белками транспортеров (в т. ч. циклоспорин и ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира и атазанавира, лопинавира и/или типанавира). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных препаратов или возможность временного прекращения терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. В случаях, когда совместный прием этих лекарственных препаратов с препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] неизбежен, необходимо внимательно оценить пользу и риск такого совместного лечения и также корректировку дозировок.

**Способ применения**

Внутрь, не разжевывать и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Может назначаться независимо от приема пищи.

**4.3. Противопоказания**

* гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
* заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
* выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
* миопатии
* одновременный прием софосбувира/велпатасвира/воксилапревира
* одновременный приём циклоспорина
* период беременности и кормления грудью, при отсутствии адекватных методов контрацепции
* лица с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

*Доза 40 мг: противопоказана лицам с наличием факторов предрасположенности к развитию миопатии и рабдомиолизу, такие как*

* почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина менее 60

мл/мин)

* гипотиреоз
* мышечные заболевания в анамнезе, индивидуальная или генетическая предрасположенность к врожденным мышечным расстройствам
* миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ–КоА – редуктазы или фибратов в анамнезе
* состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина
* одновременный приём фибратов
* пациенты азиатской расы
* злоупотребление алкоголем

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

*Воздействие на функцию почек*

Протеинурия, определяемая при помощи тест-полосок, чаще всего тубулярная, наблюдалась у пациентов, получавших повышенные дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], в частности в дозе 40 мг, однако в большинстве случаев она носила временный характер.

Протеинурия не является прогностическим фактором острого или прогрессирующего заболевания почек. Коэффициент случаев серьезных заболеваний почек в пострегистрационный период выше при назначенной дозе 40 мг. У пациентов, получающих препарат в дозировке 40 мг, должна проводиться оценка функции почек.

*Воздействие на скелетные мышцы*

Сообщалось о воздействии на мышцы скелета, в т. ч. миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее у пациентов, получавших лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], во всех дозировках особенно при дозировках > 20 мг. Имеются сообщения об очень редких случаях рабдомиолиза при приеме эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ–КоА–редуктазы. Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие данных групп препаратов, следует уделять особое внимание при их совместном применении. Как и у других ингибиторов ГМГ–КоА – редуктазы, коэффициент случаев рабдомиолиза на фоне приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в пострегистрационный период выше при назначенной дозе 40 мг.

*Определение креатининкиназы*

КК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения КК, которые могут привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходный уровень КК существенно повышен (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы) через 5–7 дней, следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходный уровень КК (выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

*С осторожностью* препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], как и другие ингибиторы ГМГ–КоА – редуктазы, должен назначаться пациентам с предрасположенностью к миопатии/рабдомиолизу. Предрасполагающими факторами являются такие как нарушение функции почек, гипотиреоз, индивидуальная или генетическая предрасположенность к врожденным мышечным расстройствам, наличие в анамнезе мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ–КоА – редуктазы или фибратов, употребление алкоголя, возраст > 70 лет, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, сопутствующее применение фибратов.

У таких пациентов терапию препаратом следует рассматривать на основании оценки пользы и риска, рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если уровни КК существенно повышены на исходном уровне в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы, лечение начинать не следует. Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует проводить мониторинг уровня КК. Терапия должна быть прекращена, если уровень КК значительно увеличен (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если уровень КФК в 5 раз меньше по сравнению с верхней границей нормы). Если симптомы исчезают и уровень КК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах и при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный контроль уровня КК при отсутствии симптомов не целесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения уровня КК в сыворотке крови во время лечения или после прекращения приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной систем, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение возможной пользы и риска при совместном применении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с фибратами или ниацином. Розувастатин в дозе 40 мг противопоказан при сопутствующем применении с фибратами.

Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с препаратами фузидовой кислоты системного действия или в течение 7 дней после прекращения лечения такими препаратами противопоказан. У пациентов, для которых лечение препаратами фузидовой кислоты системного действия признано необходимым, лечение статинами должно быть прервано на время терапии фузидовой кислотой. Были зафиксированы случаи рабдомиолиза (включая несколько случаев с летальным исходом) у пациентов, принимавших комбинацию фузидовой кислоты и статинов. При возникновении симптомов мышечной слабости, боли или болезненной чувствительности пациентам рекомендуется незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Терапию статинами можно возобновить через семь дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных ситуациях, когда необходимо длительное лечение фузидовой кислотой системного действия, например для лечения серьезных инфекций, необходимость совместного приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и фузидовой кислоты следует рассматривать в каждом отдельном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не следует принимать пациентам с острыми тяжелыми заболеваниями, предполагающими миопатию или предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, которая является вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, сепсис, гипотония, тяжелая операция, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

*Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи*

При применении розувастатина были зарегистрированы кожные нежелательные реакции тяжелой степени, включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и лекарственные реакции c эозинофилией и системными симптомами (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)), которые могут быть опасными для жизни или иметь летальный исход. При назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций с последующим тщательным наблюдением за этими пациентами.

Синдром Стивенса-Джонсона обычно характеризуется появлением красноватых круглых пятен на туловище, часто с волдырями в центре, шелушением на коже, появлением язв во рту, горле, носовых проходах, гениталиях и глазах. Этим серьезным высыпаниям на коже могут предшествовать лихорадка и гриппоподобные симптомы.

Синдром DRESS или синдром гиперчувствительности к лекарственному препарату характеризуется появлением распространенной сыпи, высокой температурой тела и увеличением лимфатических узлов.

При возникновении признаков и симптомов, указывающих на такие нежелательные реакции, необходимо немедленно отменить препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и назначить альтернативное лечение.

Если у пациента развилась серьезная нежелательная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или лекарственная реакция c эозинофилией и системными симптомами при применении [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] на постоянной основе у данного пациента следует отменить.

*Воздействие на печень*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациенты, употребляющие чрезмерное количество алкоголя и/или имеющие в анамнезе заболевание печени, должны принимать препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с осторожностью. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует прекратить или уменьшить его дозу, если уровень активности трансаминаз сыворотки крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Частота выявления случаев серьезных нарушений функции печени (включая в основном повышение уровня трансаминаз) выше при приеме дозы 40 мг. У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Этнические группы*

В ходе фармакокинетических исследований отмечено увеличение воздействия розувастатина на монголоидную расу выше, чем на европеоидную.

*Ингибиторы протеазы*

Повышенное системное воздействие розувастатина наблюдается у пациентов, получающих его одновременно с различными ингибиторами протеаз в сочетании с ритонавиром. При назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациентам с ВИЧ, принимающим ингибиторы протеазы, следует учитывать как пользу от снижения уровня липидов, так и потенциал для повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале и при титрации доз препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. Сопутствующий прием ингибиторов протеазы не рекомендуется, до тех пор пока не будет выполнена корректировка дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Непереносимость лактозы*

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать этот лекарственный препарат.

*Интерстициальное заболевание легких*

При применении статинов сообщалось о разовых случаях интерстициального заболевания легких, особенно, когда проводилась длительная терапия. Описываемые признаки могут включать одышку, сухой кашель и общее ухудшение состояния (усталость, потерю веса и лихорадку). Если имеются подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких, терапию статинами нужно прекратить.

*Сахарный диабет 2-го типа*

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, и у некоторых пациентов, увеличивают риск развития диабета в будущем, может возникать гипергликемия, когда лечении диабета не инициировано. Однако снижение риска сосудистых заболеваний при лечении статинами превышает риск увеличения уровня глюкозы, и поэтому не является причиной прекращения терапии статинами. У пациентов с уровнем глюкозы в крови натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л, лечение розувастатином связывалось с повышенным риском заболевания сахарным диабетом.

В рамках исследования JUPITER зарегистрированная общая частота возникновения сахарного диабета составила 2,8 % в группе с применением розувастатина и 2,3 % в группе приема плацебо, преимущественно у пациентов с показателем уровня глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

*Применение в педиатрической практике*

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. При необходимости применяется [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в другой дозировке (5 мг).

Оценка линейного роста (рост), 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, ограничивается двухлетним периодом. После двух лет получения исследуемого препарата не было обнаружено никакого влияния на рост, вес, ИМТ и половое созревание.

В клиническом исследовании продолжительностью 52 недели с участием детей и подростков, получавших розувастатин, повышение уровня креатинкиназы (более чем в 10 раз превышает верхнюю границу нормы) и мышечные симптомы после упражнений или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с результатами, полученными в клинических исследованиях с участием взрослых.

**4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Влияние других лекарственных препаратов на воздействие розувастатина при совместном применении

*Ингибиторы транспортеров белков*

Розувастатин представляет собой субстрат для определенных белков транспортеров, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и лекарственных препаратов, являющихся ингибиторами этих белков транспортеров, может привести к повышению концентраций розувастатина в плазме крови, и повышению риска развития миопатии.

*Циклоспорин*

Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 7 раз и не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин.

*Ингибиторы протеаз*

Несмотря на то, что точечный механизм взаимодействия не известен, совместный прием ингибиторов протеаз может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 10 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеаз (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно трехкратному или семикратному увеличению AUC (0-24) (площади под кривой «концентрация-время») и (Сmax) (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина соответственно. Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы может осуществляться только после тщательного подбора дозировки препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] на основании ожидаемого увеличения воздействия розувастатина.

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты*

Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и гемфиброзила приводил к двукратному увеличению Cmax и AUC розувастатина. На основании данных, полученных из специфичных исследований взаимодействия, никаких клинически релевантных взаимодействий с фенофибратом не ожидается, однако может иметь место фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы (> или равные 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) повышают риск развития миопатии при совместном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, потому что они могут вызывать миопатию, если принимать их отдельно. Доза розувастатина 40 мг противопоказана при сопутствующем применении с фибратами. Начальная дозировка розувастатина для пациентов, которым все таки необходим такой совместный прием должна составлять 5 мг.

*Эзетимиб*

Совместный прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг приводил к увеличению AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией. Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие между препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и эзетинимибом с точки зрения возникновения нежелательных эффектов.

*Антациды*

Одновременное применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и суспензий антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина.

*Эритромицин*

Одновременное применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и эритромицина приводит к уменьшению AUC (0 – t) розувастатина на 20 % и Сmax розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приёмом эритромицина.

*Ферменты цитохрома Р450*

Розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих ферментов. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохрома Р450. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином, флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3А4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2А6 CYP3А4).

*Взаимодействия, требующие корректировки дозы розувастатина*

Если есть необходимость в совместном приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и других лекарственных препаратов, которые усиливают его действие, дозировку препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо скорректировать. Если ожидается примерно двукратное или выше усиление воздействия препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], его начальная доза должна составлять 5 мг один раз в день. Максимальная ежедневная доза препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемое воздействие розувастатина не превышало воздействие дозы 40 мг, принимаемой без взаимодействующих лекарственных препаратов, например доза 20 мг препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с гемфиброзилом (увеличение в 1.9 раза) и доза 10 мг препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в сочетании с атазанавиром/ритонавиром (повышение в 3.1 раза).

Если наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, нет необходимости уменьшать начальную дозу препарата, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] выше 20 мг.

*Таблица 1. Влияние лекарственных препаратов на воздействие розувастатина (AUC; в порядке убывания величины) при совместном применении из опубликованных клинических исследований*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Схема дозировки**  **взаимодействующих**  **лекарственных препаратов** | **Схема дозировки розувастатина** | **Изменения в AUC\* розувастатина** |
| **Двукратное увеличение AUC розувастатина или более** | | |
| Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг-100 мг-100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 р/д в течение 15 дней | 10 мг, однократная доза | В 7.4 раза  |
| Циклоспорин 75 мг 2 р/д до 200 мг 2 р/д, 6 месяцев | 10 мг 1 р/д, 10 дней | В 7.1 раза  |
| Даролутамид 600 мг 2 р/д, 5 дней | 5 мг, однократная доза | В 5.2 раза  |
| Регорафениб 160 мг 1 р/д, 14 дней | 5 мг, однократная доза | В 3.8 раза  |
| Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 р/д, 8 дней | 10 мг, однократная доза | В 3.1 раза  |
| Велпатасвир 100 мг 1 р/д | 10 мг, однократная доза | В 2.7 раза  |
| Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 р/день /дасабувир 400 мг 2 р/д, 14 дней | 5 мг, однократная доза | В 2.6 раза  |
| Гразопревир 200 мг /эльбасвир 50 мг 1 р/д, 11 дней | 10 мг, однократная доза | В 2.3 раза  |
| Глекапревир 400 мг /пибрентасвир 120 мг один раз в день, 7 дней | 5 мг, 1 р/д, 7 дней | В 2.2 раза  |
| Лопинавир 400 мг /ритонавир 100 мг два раза в день, 17 дней | 20 мг 1 р/д, 7 дней | В 2.1 раза |
| Клопидогрела нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг через 24 часа | 20 мг, однократная доза | В 2 раза  |
| Гемфиброзил 600 мг 2 р/д, 7 дней | 80 мг, однократная доза | В 1.9 раза  |
| **Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза** | | |
| Элтромбопаг 75 мг 1 р/д, 5 дней | 10 мг, однократная доза | В 1.6 раза  |
| Дарунавир 600 мг /ритонавир 100 мг 2 р/д, 7 дней | 10 мг 1 р/д, 7 дней | В 1.5 раза  |
| Типранавир 500 мг /ритонавир 200 мг 2 р/д, 11 дней | 10 мг, однократная доза | В 1.4 раза  |
| Дронедарон 400 мг 1 р/д, 5 дней | Недоступно | В 1.4 раза  |
| Итраконазол 200 мг, 1 р/д, 5 дней | 10 мг, однократная доза | В 1.4 раза  |
| Эзетимиб 10 мг 1 р/д, 14 дней | 10 мг, 1 р/д, 14 дней | В 1.2 раза  |
| **Снижение AUC розувастатина** | | |
| Эритромицин 500 мг 4 р/д, 7 дней | 80 мг, однократная доза | 20 %  |
| Баикалин 50 мг 3 р/д, 14 дней | 20 мг, однократная доза | 47 %  |
| \* Данные, представленные в виде x-кратного изменения, представляют собой простое соотношение между совместным приемом розувастатина с другими препаратами и приемом только одного розувастатина. Данные, представленные в виде % изменения, представляют собой процентную разницу по отношению к приему только одного розувастатина.  Увеличение – как «», уменьшение — как «».  \*\* Проводилось несколько исследований взаимодействий при различных дозировках розувастатина, в таблице представлены наиболее значимые соотношения.  AUC — площадь под фармакокинетической кривой; 1 р/д — один раз в день; 2 р/д — два раза в день; 3 р/д — три раза в день; 4 р/д — четыре раза в день. | | |

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 р/д в течение 7 дней; Флуконазол 200 мг 1 р/д; Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 р/д в течение 8 дней; Кетоконазол 200 мг 2 р/д в течение 7 дней; Рифампин 450 мг 1 р/д в течение 7 дней; Силимарин 140 мг 3 р/д в течение 5 дней.

Влияние розувастатина на совместно применяемые лекарственные препараты

*Антагонисты витамина К*

Так же, как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или увеличение его дозы у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другой антикоагулянт кумаринового ряда), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется проводить мониторинг МНО.

*Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия*

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрила на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

*Дигоксин*

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

*Фузидовая кислота*

Исследования взаимодействия между розувастатином и фузидовой кислотой не проводились. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может быть увеличен при одновременном приеме препаратов фузидовой кислоты системного действия со статинами. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический, или фармакокинетический, или оба) на текущий момент неизвестен. Были зафиксированы сообщения о рабдомиолизе (включая несколько случаев с летальным исходом) у пациентов, принимавших данную комбинацию.

Если требуется лечение фузидовой кислотой системного действия, лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] должно быть прервано на время терапии фузидовой кислотой.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

*Беременность*

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан женщинам в период беременности.

*Кормление грудью*

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан женщинам в период грудного вскармливания.

*Фертильность*

Женщины детородного возраста должны использовать соответствующие методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина имеют важное значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает преимущество лечения в период беременности. В ходе исследований на животных были получены убедительные доказательства токсичности для репродуктивной системы. Если беременность наступила во время приема данного препарата, требуется незамедлительно прекратить лечение.

Розувастатин выделяется с молоком крыс. Нет данных, выделяется ли розувастатин с молоком у человека.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

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

**4.8. Нежелательные реакции**

Нежелательные явления при приеме препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в целом носят легкий и временный характер. В рамках контролируемых клинических исследований менее 4 % пациентов, получавших лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], были исключены из исследования вследствие возникновения нежелательных реакций.

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

В таблице представлен профиль нежелательных реакций для розувастатина на основании данных, полученных из клинических исследований и пострегистрационных источников. Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицированы согласно частоте их возникновения и классу систем органов (КСО).

Частота возникновения нежелательных реакций ранжирована следующим образом: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до< 1/1000), очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

*Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции на основании данных, полученных из клинических исследований и пострегистрационных источников*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Класс систем-органов** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** | **Очень редко** | **Неизвестно** |
| *Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем* |  |  | Тромбоцитопения |  |  |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* |  |  | Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек |  |  |
| *Нарушения со стороны эндокринной системы* | Сахарный диабет1 |  |  |  |  |
| *Психические расстройства* |  |  |  |  | Депрессия |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | Головная боль  Головокруже-ние |  |  | Полинейропатия  Потеря памяти | Периферийная полинейропатия |
|  |  |  | Нарушение сна (включая бессонницу и ночные кошмары) |
| *Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения* |  |  |  |  | Кашель |
| Диспноэ |
|  |
|  |
| *Нарушения со стороны ЖКТ* | Запор Тошнота  Боль в области живота |  | Панкреатит |  | Диарея |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* |  |  | Повышенный уровень печеночных трансаминаз | Желтуха  Гепатит |  |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* |  | Зуд  Сыпь Крапивница |  |  | Синдром Стивенса-Джонсона, Лекарственные реакции c эозинофилией и системными симптомами |
| *Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани* | Миалгии |  | Миопатия (включая миозит)  Рабдомиолиз  Волчаночноподобный синдром  Разрыв мышц | Артралгия | Нарушения со стороны связочного аппарата, иногда осложненные разрывом  Иммуно-опосредованная некротическая миопатия |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* |  |  |  | Гематурия |  |
| *Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез* |  |  |  | Гинекомастия |  |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | Астенический синдром |  |  |  | Отек |

1 Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак

≥ 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м2, повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

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

Описание отдельных нежелательных реакций

*Воздействие на почки*

Протеинурия, определяемая при помощи тест-полосок, чаще всего тубулярная, наблюдалась у пациентов, получавших препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. Изменение содержания белка в моче с нуля или следов до ++ или более наблюдались у < 1 % пациентов через некоторое время после приема 10 и 20 мг препарата и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг препарата. Незначительное повышение с нуля или следов до + наблюдалось при приеме 20 мг препарата. В большинстве случаев протеинурия снижается или исчезает при продолжении лечения. Обзор доступных на сегодняшний день данных клинических испытаний и пострегистрационных наблюдений не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, принимавших препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], наблюдалась гематурия, и согласно клиническим данным, частота возникновения этого явления низкая.

*Воздействие на скелетную мускулатуру*

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

Сообщалось о дозозависимом повышении уровня креатинкиназы у пациентов, принимающих розувастатин, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести, бессимптомными и обратимыми. В случае повышения уровня креатинкиназы более чем в 5 раз от верхней границы нормы, лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] требуется прекратить.

*Воздействие на печень*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, наблюдалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз у небольшого числа пациентов, принимающих розувастатин, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести, бессимптомными и обратимыми.

*Сообщалось о следующих неблагоприятных явлениях при применении других препаратов группы статинов:*

Нарушение половой функции.

Редкие случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии статинами.

Коэффициент регистрации случаев рабдомиолиза, серьезных заболеваний почек и печени (включая в основном повышение уровня трансаминаз) был выше при приеме дозы, равной 40 мг.

*Пациенты детского возраста*

В ходе клинического исследования продолжительностью 52 недели с участием детей и подростков повышение уровня креатинкиназы более чем в 10 раз от верхней границы нормы и мышечные симптомы после упражнений или повышенной физической активности наблюдались наиболее часто у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами. В остальных аспектах профиль безопасности розувастатина был одинаков у детей и подростков по сравнению со взрослыми.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских

изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**4.9. Передозировка**

*Симптомы* - выраженность симптомов побочных эффектов

*Лечение* - симптоматическое и поддерживающие мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, простые. HMG-CoA-редуктазы ингибиторы. Розувастатин

Код АТХ С10АА07

*Механизм действия*

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС). Розувастатин улучшает захвати катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), увеличивая количество ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток печени, а также он ингибирует синтез ЛПОНП, тем самым сокращая общее количество ЛПОНП и ЛПНП.

*Фармакодинамические эффекты*

Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, 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), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ ХС-ЛПВП и соотношение AпoB/AпoA-I.

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доза** | **Кол-во** | **ХС -ЛПНП** | **Общий холестерин** | **ХС -ЛПВП** | **Тригли-церид** | **ХС-**  **неЛПВП** | **АпоB** | **АпоA-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 появляется в течение одной недели после начала терапии розувастатином, и через 2 недели лечения достигается 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе и поддерживается при регулярном приёме.

*Клиническая эффективность и безопасность*

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расы, пола или возраста, и для особых групп пациентов, например пациентов с сахарным диабетом или пациентов семейной гиперхолестеринемией.

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) которые являются целевыми ориентирами Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS; 1998).Около 80 % пациентов, получавших лечение препаратом 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 дозировке 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 дозировки 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 дозировке от 20 до 40 мг у 42 пациентов (включая 8 пациентов детского возраста), страдающих 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 при снижении уровня триглицеридов при использовании в сочетании с фенофибратом, и при повышении уровней ХС-ЛПВП в сочетании с ниацином.

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет, низким риском развития ишемической болезни сердца (определяется по Фрамингемской шкале риска < 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 интимо-медиального слоя сонной артерии) были рандомизированы в группу с применением розувастатина в дозе до 40 мг один раз в день и группу с приемом 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; Р < 0,0001). Изменение по сравнению с исходным уровнем составило –0,0014 мм/год (–0,12 %/год, что является не существенным) 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 дозировке 40 мг. Доза 40 мг должна быть назначена только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией при высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний.

В обоснование использования статинов для первичной профилактики, в рамках интервенционного исследования оценки розувастатина (JUPITER) была произведена оценка влияния розувастатина на возникновение основных явлений сердечно-сосудистых заболеваний на фоне атеросклероза у 17 802 мужчин (≥ 50 лет) и женщин (≥ 60 лет). Участники исследования были в случайном порядке распределены в группу с приемом плацебо (n = 8901) ив группу с применением розувастатина в дозе 20 мг один раз в день (n = 8901) и наблюдение за данными группами пациентов велось в среднем 2 года. Концентрация холестерина ЛПНП была снижена на 45 % (p < 0,001) в группе с применением розувастатина по сравнению с группой приема плацебо.

В ретроспективном анализе подгруппы пациентов с высоким риском и базовым показателем риска по Фрэмингему> 20 % (1558 субъектов) было отмечено значительное снижение достижения комбинированной конечной точки смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и инфаркта миокарда (р = 0,028) при терапии розувастатином по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска в частоте событий на 1000 пациенто-лет составило 8,8. Общая смертность осталась неизменной в данной группе высокого риска (p = 0,193). В ретроспективном анализе подгруппы пациентов с высоким риском (всего 9302 пациента) и с базовым значением риска по шкале SCORE (шкала, разработанная для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет) ≥ 5 % (расширено для включения субъектов в возрасте старше 65 лет) было отмечено значительное снижение комбинированной конечной точки смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и инфаркта миокарда (р = 0,0003) при терапии розувастатином по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска к частоте событий на 1000 пациенто-лет составило 5,1. Общая смертность осталась неизменной в данной группе высокого риска (p = 0,076).

В рамках исследования JUPITER 6,6 % субъектов из группы приема розувастатина и 6,2 % субъектов из группы приема плацебо прекратили терапию в связи с развитием нежелательных явлений. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, которые привели к прекращению терапии, 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) и сыпь (0,02 % в группе розувастатина, 0,03 % в группе плацебо). Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, в количестве, превышающем или равном плацебо, были: инфекции мочевыводящих путей (8,7 % в группе розувастатина, 8,6 % в группе плацебо), ринофарингит (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 мужского пола и 79 женского пола) с последующей 40-недельной (n = 173, 96 мужского пола и 77 женского пола) фазой титрования розувастатина, пациенты в возрасте от 10 до 17 лет (шкала II–V Таннера, женский пол, в возрасте не менее 1 года после наступления первой менструации) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатинв дозах 5, 10 или 20 мг или плацебо ежедневно в течение 12 недель, а затем все получали розувастатин ежедневно в течение 40 недель. На момент включения в исследование около 30 % пациентов были в возрасте от 10 до 13 лет и примерно 17, 18, 40 и 25 % соответствовали шкале II, III, IV и V Таннера соответственно.

Уровни ХС-ЛПНП были снижены на 38,3, 44,6 и 50,0 % при приеме розувастатина в дозировках 5, 10 и 20 мг соответственно, по сравнению с 0,7 % при получении плацебо.

По окончании 40-го недельного открытого титрования для достижения максимальной дозы 20 мг один раз в день 70 из 173 пациентов (40,5 %) достигли уровня ХС-ЛПНП менее чем 2,8 ммоль/л. После 52 недель получения исследуемого препарата не было обнаружено никакого влияния на рост, вес, индекс массы тела и половое созревание. Данное исследование (n = 176) не подходило для сравнения редких нежелательных реакций.

Исследование розувастатина также проводилось в рамках 2-летнего открытого исследования титрования до подбора целевых показателей при участии 198 детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 6 до 17 лет (88 пациентов мужского пола и 110 женского пола, стадия по Таннеру< II–V).Начальная доза розувастатина для всех пациентов составляла 5 мг. Пациенты в возрасте от 6 до 9 лет (n = 64) могли получать розувастатин до максимальной дозы 10 мг один раз в день, и пациенты в возрасте от 10 до 17 лет (n = 134) до максимальной дозы 20 мг один раз в день.

После 24 месяцев лечения розувастатиномсреднее процентное значение (полученное методом наименьших квадратов (МНК)) снижения концентрации ХС-ЛПНП по сравнению с исходным значением составило 43 % (исходный уровень: 236 мг/дл, 24-й месяц: 133 мг/дл). Для каждой возрастной группы среднее процентное значение (полученное при МНК) снижения концентрации ХС-ЛПНП по сравнению с исходным значением составили –43 % (исходный уровень: 234 мг/дл, 24-й месяц: 124 мг/дл), –45 % (исходный уровень: 234 мг/дл, 24-й месяц: 124 мг/дл) и –35 % (исходный уровень: 241 мг/дл, 24-й месяц: 153 мг/дл) в возрастных группах от 6 до 10 лет, от 10 до 14 лет и от 14 до 18 лет соответственно.

Розувастатин в дозировке 5, 10 и 20 мг также достигал статистически значимых средних изменений от исходного уровня для следующих вторичных липидных и липопротеиновых переменных: ХС-ЛПВП, общий холестерин, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПНП/ХС-ЛПНП, общий холестерин/ХС-ЛПВП, общий триглицерид/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП, АпоB, АпоB/Апо-I. Эти изменения были направлены на улучшение липидных реакций и сохранялись в течение 2 лет.

После 24 месяцев получения исследуемого препарата не было обнаружено влияния на рост, вес, индекс массы тела и половое созревание.

В рамках рандомизированного, двойного слепого, мультицентрового перекрестного плацебо-контролируемого исследования было проведено испытание розувастатина в дозировке 20 мг один раз в день в сравнении с плацебо с участием 14 детей и подростков (в возрасте от 6 до 17 лет), страдающих гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Исследование включало активную 4-недельную вводную фазу диеты, во время которой пациенты получали розувастатин в дозировке 10 мг, перекрестную фазу, которая состояла из 6-недельного периода лечения розувастатином в дозе 20 мг с предшествующим или последующим 6-недельным периодом приема плацебо, 12-недельный поддерживающий этап, во время которого все пациенты получали розувастатин по 20 мг. Пациенты, которые были включены в исследования на терапии эзетимибом или аферезом, продолжили участие в исследовании розувастатина на протяжении всего исследования.

Статистически значимое (р = 0,005) снижение уровня ХС-ЛПНП (22,3 %, 85,4 мг/дл или 2,2 ммоль/л) наблюдалось после 6 недель лечения розувастатином в дозировке 20 мг по сравнению с плацебо. Также наблюдалось статистически значимое снижение уровней общего холестерина (20,1 %, p = 0,003), ХС-неЛПВП (22,9 %, p = 0,003) и АпоB (17,1 %, p =0,024).

Также наблюдались снижения уровней тетраглициридов, ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего холестерина/ХС-ЛПВП, ХС-неЛВНП/ХС-ЛПВП и АпоB/АпоA-I после 6 недель лечения дозировкой 20 мг розувастатина по сравнению с плацебо. Снижение уровня ХС-ЛПНП после 6 недель лечения дозой 20 мг розувастатина и после 6 недель лечения плацебо сохранялось на протяжении 12 недель непрерывной терапии. У одного пациента наблюдалось дальнейшее снижение уровней ХС-ЛПНД (8,0 %), общего холестерина (6,7 %) и ХС-неЛПВП (7,4 %) после 6 недель лечения в дозе 40 мг после повышения дозы.

В течение расширенного открытого лечения у 9 из этих пациентов, получавших лечение 20 мг розувастатина на протяжении до 90 недель, снижение уровня х-ЛПНП сохранялось в диапазоне от –12,1 до –21,3 %.

У 7 оцениваемых детей и подростков (в возрасте от 8 до 17 лет) из открытого исследования с усиленным титрованием, страдающих гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, процент снижения уровня ХС-ЛПНП (21,0 %), общего холестерина (19,2 %) и ХС-неЛПВП (21,0 %) от исходного уровня после 6 недель лечения розувастатином в дозе 20 мг соответствовал наблюдаемым в вышеупомянутом исследовании у детей и подростков с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства представлять результаты исследований с розувастатином во всех подгруппах пациентов детского возраста при лечении гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, первичной комбинированной (смешанной) дислипидемии и при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

*Абсорбция*

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

*Распределение*

Розувастатин поглощается, преимущественно, печенью. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы, в основном с альбумином.

*Биотрансформация*

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). В исследованиях метаболизма *in vitro* с использованием клеток печени человека было установлено, что розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома Р450. Основным изоэнзимом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Ферменты CYP2С19, CYP3А4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

*Элиминация*

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с фекалиями (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть, около 5%, выводится в неизменном виде с мочой. Плазменный период полувыведения (Т ½) составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 литров/час (коэффициент вариации 21.7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина (транспортер OATP-C), выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

*Линейность*

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

После приема многократных доз никаких изменений в параметрах фармакокинетики не наблюдалось.

*Особые популяции пациентов*

*Возраст и пол*

Клинически важное влияние возраста или пола взрослых пациентов на фармакокинетику розувастатина не наблюдалось. Воздействие на детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, по-видимому, аналогично или ниже, чем у взрослых пациентов с дислипидемией.

*Раса*

В ходе фармакокинетических исследований наблюдалось примерно двукратное повышение медианы AUC и Cmax у пациентов азиатского происхождения (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с европеоидной расой. У пациентов азиатско-индийского происхождения наблюдалось увеличение медианы AUC и Cmax в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ популяции выявил отсутствие клинически значимых различий в фармакокинетике между группами европеоидной и негроидной рас.

*Почечная недостаточность*

В исследовании с участием пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести почечная недостаточность от легкой до умеренной степени не влияла на концентрацию розувастатина или N-десметилового метаболита в плазме крови. Пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек (CrCl< 30 мл/мин) имели 3-кратное увеличение концентрации в плазме крови и 9-кратное увеличение концентрации N-десметил метаболитов по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация плазмы устойчивого состояния розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

*Печеночная недостаточность*

В исследовании с участием пациентов с нарушениями функции печени различной степени тяжести, доказательства повышенного воздействия розувастатина у пациентов с 7 баллами по шкале Чайлд-Пью и ниже отсутствовали. Однако у 2 пациентов с 8 и 9 баллами по шкале Чайлд-Пью было зарегистрировано повышение системного воздействия по крайней мере в 2 раза по сравнению с другими пациентами, имеющими более низкие баллы по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения препарата у пациентов с баллами выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

*Генетические полиморфизмы*

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, включает белки транспортеров OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенного воздействия розувастатина. Индивидуальный полиморфизм SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA ассоциирован с повышенным воздействием розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Этот специфический генотип не утвержден в клинической практике, но пациентам с подобными особыми типами полиморфизмов рекомендована пониженная ежедневная доза розувастатина.

*Пациенты детского возраста*

Два фармакокинетических исследования розувастатина (в виде таблеток) с участием пациентов детского возраста с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 и от 6 до 17 лет (всего 214 пациентов) показали, что воздействие на пациентов детского возраста сопоставимо или ниже воздействия на взрослых пациентов. Воздействие розувастатина было предсказуемым в отношении дозы и времени на протяжении 2-летнего периода.

**5.3. Данные доклинической безопасности**

Согласно данным доклинических исследований, на основании традиционных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и потенциала к канцерогенности никаких особых рисков для людей обнаружено не было. Отдельные испытания на определения воздействия на hERG не проводились.

Нежелательные реакции, которые не наблюдались в клинических исследованиях, но наблюдались в исследованиях на животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням клинического воздействия, были следующими: в исследованиях токсичности при повторных дозах гистопатологические изменения печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени при воздействии на желчный пузырь, 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 с уменьшенными размерами помета, весом помета и выживаемостью помета, наблюдаемыми при дозах, токсичных для матери, где системное воздействие было в несколько раз выше уровня терапевтического воздействия.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

[согласно НД РК]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2. Несовместимость**

Не применимо

**6.3. Срок годности**

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

[условия хранения согласно НД РК

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5. Форма выпуска и упаковка**

[Описание упаковки согласно НД РК]

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

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

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

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

[Заполняется на национальном уровне]

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>