

Состав

действующее вещество: rosuvastatin;

1 таблетка покрыта оболочкой, содержащей розувастатина 10 мг в виде розувастатина кальция;

другие составляющие: лактоза, моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия цитрат, магния стеарат, кросповидон;

состав покрытия: Опадью розовый 03В 24082 (гипромелоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 400, железа оксид красный (Е 172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые, покрытые оболочкой таблетки от светло-розового до розового цвета с надписью «RT 2» с одной стороны и плоские – с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ С10А А07.

Фармакодинамика

Розувастатин – это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющий скорость реакции и превращающий 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень – орган мишень для уменьшения уровня холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и ингибирует печеночный синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), таким образом уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ) и повышает уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он также

уменьшает уровни apoB, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень apoA-I (таблица 1). Препарат также уменьшает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и apoB/apoA-I.

Таблица 1

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректированное среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	apoB	apoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение 1 нед после начала применения препарата, 90% максимального эффекта – через 2 недели. Максимальный эффект достигается через 4 недели и продолжается в дальнейшем.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

Розувастатин значительно увлекается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет около 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин испытывает незначительный метаболизм (около 10%). Результаты исследований метаболизма in vitro с использованием гепатоцитов человека

свидетельствуют, что розувастатин является слабым субстратом метаболизма на основе ферментов цитохрома P450. Основным изоферментом является CYP2C9, несколько меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными определенными метаболитами N-десметил- и лактоновый метаболиты. N-десметил-метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновый метаболит считается клинически неактивным. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Вывод

Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном состоянии с фекалиями (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Остальная часть выводится с мочой. Период полувыведения составляет около 19 часов. Период полувыведения не меняется при увеличении дозы. Средний геометрический клиренс составляет около 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процессе печеночного захвата розувастатина принимает участие переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры не изменяются.

Особые популяции больных

Возраст и пол

Отсутствует клинически значимое влияние возраста и пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых.

Фармакокинетика розувастатина у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией подобна фармакокинетике у взрослых добровольцев (см. раздел «Дети»).

Этнические группы

Исследования фармакокинетики обнаружили, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медиан значения AUC и C_{max} примерно вдвое выше, чем у европейцев; у индийцев медиан значения AUC и C_{max} повышены примерно в 1,3 раза. Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимой разницы между пациентами европеоидной и негроидной рас.

Больные с почечной недостаточностью

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек уровень концентрации розувастатина и N-дисметила в плазме крови существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

Больные с печеночной недостаточностью

Среди больных с разной степенью печеночной недостаточности не выявлено увеличение периода полувыведения розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлда-Пью. Однако у двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлда-Пью наблюдалось удлинение периода полувыведения, по меньшей мере, вдвое. Опыт применения розувастатина пациентами с баллом выше 9 по шкале Чайлда-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 и BCRP. У пациентов с полиморфизмом генов SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенного AUC розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA AUC розувастатина повышена по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую суточную дозу препарата Разватор.

Дети

Данные двух фармакокинетических исследований по розувастатину у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет свидетельствуют, что AUC препарата у детей похожа на AUC у взрослых пациентов или ниже. Значительных отклонений пропорционально дозам не ожидается.

Показания

Лечение гиперхолестеринемии

Взрослым, подросткам и детям в возрасте от 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, в том числе с гетерозиготной семейной

гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (например, снижение массы тела) недостаточно.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии как дополнение к диете и другим липидоснижающим средствам лечения (например, афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение неуместно.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Предотвращение значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения, как дополнение к коррекции других факторов риска.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к розувастатину или вспомогательным веществам в составе препарата.
- заболевания печени в активной фазе, в том числе при устойчивом повышении уровня сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, а также при повышении уровня сывороточных трансаминаз, что превышает верхний предел нормы (ВМН) более чем в 3 раза.
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- миопатия.
- одновременное применение циклоспорина.
- в период беременности или кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не применяющим соответствующие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам со склонностью к миопатии/рабдомиолизу.

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или родственном анамнезе наследственных заболеваний мышц;
- наличие в анамнезе случаев мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации препарата в плазме крови;

- принадлежность к монголоидной расе;
- сопутствующее применение фибратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков. Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая OATP1B1, обеспечивающий печеночный транспорт и эфлюксного переносчика BCRP. Одновременное введение розувастатина с лекарственными средствами – ингибиторами этих транспортных белков может привести к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). , таблицу 2).

Циклоспорин

В период сопутствующего применения розувастатина и циклоспорина значения AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем наблюдавшиеся у здоровых добровольцев (см. таблицу 2). Розватор противопоказан пациентам, одновременно получающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующее применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать AUC розувастатина (см. таблицу 2). Например, согласно данным исследования фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержавшего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C_{max} розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение препарата Розватор и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обсуждения коррекции дозы препарата Розватор исходя из ожидаемого роста AUC розувастатина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» «Особенности применения», «Способ применения и дозы») , таблицу 2).

Гемфиброзил и другие липидоснижающие средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к росту AUC и C_{max} розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особенности применения»).

Исходя из данных специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидоснижающие дозы (> или равные 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) увеличивают риск миопатии при сопутствующем применении с ингибиторами ГМГ-КоА, вероятно, за счет того, что они могут вызывать их. отдельно. Доза розувастатина 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким пациентам также следует начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и 10 мг эзетимиба пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (см. таблицу 2). Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие между препаратом Разватор и эзетимибом, что может привести к нежелательным явлениям (см. раздел «Особенности применения»).

Антацидные препараты

Одновременное применение розувастатина с антацидными суспензиями, содержащими гидроксид алюминия или магния, снижало концентрацию розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Этот эффект был менее выражен при применении антацидных средств через 2 ч после розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C_{max} – на 30%. Это взаимодействие может быть вызвано усиленной перистальтикой кишечника в результате действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что розувастатин не ингибирует и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного P450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина

При необходимости применения препарата Разватор с другими лекарственными средствами, способными повышать AUC розувастатина, дозу препарата Разватор следует скорректировать. Если ожидается, что AUC препарата возрастет примерно в 2 или более раза, применение розувастатина следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая AUC розувастатина не превышала AUC, что отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом розувастатина составит 20 мг (увеличение AUC в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавира/атазанавира – 10 мг (увеличение в 3,1 раза).

Таблица 2

Влияние сопутствующих лекарственных средств на AUC розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины)

Режим дозирования взаимодействующего лекарственного средства	Режим дозировки розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Циклоспорин: от 75 мг 2 раза в день до 200 мг 2 раза в день, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	7,1 раза ↑
Атазанавир: 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	3,1 раза ↑
Симеприверь: 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг, разовая доза	2,8 раза ↑
Лопинавир: 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	2,1 раза ↑

Клопидогрель: доза нагрузки -300 мг, последующая доза – 75 мг 1 раз в сутки	20 мг, разовая доза	2 раза ↑
Гемфиброзил: 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	1,9 раза ↑
Элтромбопаг: 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	1,6 раза ↑
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	1,5 раза ↑
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг, разовая доза	1,4 раза ↑
Дронедарон: 400 мг 2 раза в сутки	данные отсутствуют	1,4 раза ↑
Итраконазол: 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	1,4 раза** ↑
Эзетимиб: 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	1,2 раза** ↑
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг, разовая доза	↔
Алеглитазар: 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин: 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↔
Фенофибрат: 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔

Рифампин: 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, разовая доза	↔
Кетоконазол: 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↔
Флуконазол: 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, разовая доза	↔
Эритромицин: 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	20 % ↓
Байкалин: 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг, разовая доза	47 % ↓

* - Данные, представленные как изменение в х раз, представляют собой соотношение между применением розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, представленные в виде % изменения, представляют собой разницу % в отношении показателей при применении розувастатина отдельно.

Увеличение отмечено значком ↑, отсутствие изменений -, уменьшение ↓ .

** - Было проведено несколько исследований взаимодействия при разных дозах розувастатина, в таблице представлено наиболее значимое соотношение.

Воздействие розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

Антагонисты витамина К

Как и в отношении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале применения препарата Разватор или при повышении его дозы у пациентов, одновременно применяющих антагонисты витамина К (например, варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), возможно повышение Международного нормализованного соотношения (МНС). Прекращение применения препарата Разватор или уменьшение его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желателен надлежащий мониторинг МЧС.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)

Одновременное применение препарата Разватор и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение плазменных уровней крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных о фармакокинетике

препаратов у пациентов, одновременно применяющих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинация широко применялась женщинам в рамках клинических исследований и хорошо переносилась.

Другие лекарственные средства

Дигоксин

По данным специальных исследований взаимодействия клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

Лопинавир/ритонавир. В фармакологическом исследовании сопутствующее применение розувастатина и комбинированного препарата, содержавшего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг), у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC(0-24) и C_{max}. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучалось.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен при одновременном системном применении фузидовой кислоты со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический или как фармакодинамический, так и фармакокинетический) до сих пор неизвестен. Были сообщения о рабдомиолезе (включая редкие летальные случаи) у пациентов, применяющих эту комбинацию.

Если системное применение фузидовой кислоты необходимо, лечение розувастатином следует прекратить на период применения фузидовой кислоты (см. «Особенности применения»).

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна.

Особенности применения

Воздействие на почки

Протеинурия, выявленная в результате анализа по тест-полоскам и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, лечившихся более высокими дозами розувастатина, в частности 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывистой. Протеинурия не

являлась предвестником острой или прогрессирующей болезни почек (см. раздел «Побочные реакции»). Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, в процессе наблюдения следует регулярно проверять функцию почек.

Воздействие на скелетную мускулатуру

Поражения скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия, редко – рабдомиолиз, наблюдались у пациентов при применении всех доз

розувастатина, особенно при дозах более 20 мг. При применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы очень редко сообщалось о случаях развития рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением розувастатина, в постмаркетинговый период встречались чаще при дозе 40 мг.

Определение уровня креатинфосфокиназы (КФК)

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения КК, которые могут затруднять интерпретацию результатов. Если исходные уровни КК значительно повышены (>5 раз выше ВМН), в течение 5-7 дней необходимо произвести повторный анализ, чтобы подтвердить результаты. Если результаты повторного анализа подтверждают, что исходное значение УК более чем в 5 раз превышает ВМН, применение препарата не следует начинать.

Перед лечением

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

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами
- злоупотребление алкоголем

- · возраст >70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови;
- одновременное применение фибратов.

При назначении препарата таким пациентам следует тщательно взвесить соотношение риска, обусловленного терапией, и возможной пользы; рекомендован постоянный клинический мониторинг. В случае значительного повышения уровня КК до начала терапии ($>5 \times \text{ВМН}$) лечение начинать не следует.

В период лечения

Пациентам необходимо советовать немедленно сообщать врачу в случаях появления непонятной боли в мышцах, мышечной слабости или судорог, особенно если такие явления сопровождаются недомоганием или лихорадкой. В этих случаях необходима проверка уровня УК. Терапию следует отменить при значительном повышении уровня КК ($> 5 \times \text{ВМН}$) или при высокой степени тяжести симптомов со стороны мышц, которые являются причиной дискомфорта (даже при уровне КК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). После устранения симптомов и возвращения содержания КК в пределы нормы можно рассмотреть возможность восстановления терапии розувастатином или альтернативными препаратами – ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в самой низкой дозе и при условии надлежащего мониторинга состояния пациента. Постоянный мониторинг уровня КК при отсутствии симптомов не требуется.

Очень редко сообщали о случаях иммуноопосредованной некротической миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышение уровня КК в сыворотке крови, что сохраняется даже после прекращения статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин и сопутствующие препараты. Однако отмечено повышение частоты случаев миозитов и миопатии среди пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, препаратами никотиновой кислоты, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, одновременное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Пользу от влияния дальнейшего снижения уровня липидов при одновременном приеме

розувастатина и фибратов или ниацина следует всесторонне взвешивать ввиду потенциального риска подобного комбинированного применения. Назначение препарата в дозе 40 мг при одновременном приеме фибратов противопоказано.

Розувастатин не следует применять одновременно с препаратами для системного применения, содержащими фузидовую кислоту, и в течение 7 дней после прекращения применения фузидовой кислоты. Пациентам, для которых системное применение фузидовой кислоты необходимо, следует прекратить прием статинов в этот период. Зафиксированы случаи рабдомиолиза (включая редкие летальные случаи) у пациентов, принимавших фузидовую кислоту в сочетании со статинами. Пациентам следует немедленно обратиться к врачу, если они подмечают у себя симптомы слабости мышц или при появлении боли в мышцах. Терапию статином можно вернуть через 7 дней после приема последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, если требуется пролонгированное системное применение фузидовой кислоты, например для лечения тяжелых инфекций, необходимо одновременное применение розувастатина и фузидовой кислоты подробно рассматривать в каждом конкретном случае под тщательным наблюдением врача.

Розувастатин не следует применять в терапии пациентов при серьезных случаях острого состояния, характерного для миопатии, или состояния, провоцирующего развитие почечной недостаточности, обусловленной рабдомиолизом (например, при сепсисе, артериальной гипотензии, проведении обширного хирургического вмешательства, травмах, тяжелых метаболических электролитических расстройствах или неконтролируемых судорогах).

Воздействие на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Разватор следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Функцию печени рекомендуется проверить перед началом применения и через 3 месяца лечения. Если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем в три раза превышает ВМН, применение Разватора следует прекратить. О серьезных нарушениях функции печени (преимущественно повышения уровня печеночных трансаминаз) в постмаркетинговый период сообщали чаще при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, сначала следует провести лечение основного заболевания, а затем начинать применение Разватора.

Роса

В исследованиях фармакокинетики наблюдался рост системной экспозиции у пациентов азиатской расы по сравнению с европейцами.

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, применявших розувастатин сопутствуя различным ингибиторам протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обсудить как пользу от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале терапии и повышении дозы препарата у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение розувастатина вместе с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

Непереносимость лактозы

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

Интерстициальное заболевание легких

Единичные случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии. К симптомам нарушения относятся диспноэ, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, потеря массы тела и лихорадка). Если подозревается, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, применение статинов следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые факты свидетельствуют, что статины, повышающие уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов, которым грозит высокий риск развития диабета в будущем, могут вызвать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение диабета. Эта угроза, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, поэтому она не должна являться основанием для прекращения терапии статинами. За пациентами группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,0 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с

национальными руководствами.

В исследованиях зарегистрирована общая частота сахарного диабета составляла 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% – в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Дети

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннеру у детей от 10 до 17 лет, принимавших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. После 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание не выявлено. (см. раздел «Фармакодинамика»).

Опыт клинических исследований применения препарата детям и подросткам ограничен, и длительные эффекты применения розувастатина (>1 год) на половое созревание неизвестны.

По данным клинического исследования у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня УК >10 раз выше ВНМ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. раздел «Побочные реакции»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследования по определению влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами не проводились. Однако ввиду фармакодинамических свойств маловероятно, что розувастатин будет влиять на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Применение розувастатина в период беременности или кормления грудью противопоказано.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные противозачаточные средства.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы в период беременности превалирует от терапии. Данные, полученные по результатам исследований на животных, свидетельствуют об ограниченном отсроченном токсическом воздействии. В случае наступления беременности в период применения препарата терапию следует отменить немедленно.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса проникает в грудное молоко человека и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные нежелательные реакции у новорожденных, женщинам, требующим лечения розувастатином, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных по поводу проникновения розувастатина в грудное молоко у человека нет (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

До начала терапии пациента следует перевести на стандартную диету с пониженным содержанием холестерина, которой следует соблюдать и при проведении терапии. Дозы подбирать индивидуально с учетом цели терапии и ответа на нее, соблюдая текущие согласованные рекомендации.

Розувастатин можно принимать в любое время в течение дня независимо от приема пищи.

Таблетку не следует разжевывать или измельчать. Таблетку глотают целиком, запивая водой. Если необходимую дозу розувастатина нельзя получить из таблеток Разватор по 10 мг или по 20 мг, следует использовать другие лекарственные средства, содержащие розувастатин в нужной дозировке.

Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально 1 раз в сутки, как для пациентов, ранее не применявших статины, так и для пациентов, ранее применявших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Подбирая начальную дозу, следует учитывать индивидуальный уровень холестерина у пациентов и предстоящий сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития побочных реакций (см. далее). Корректировка дозы с ее повышением при необходимости осуществляется через 4 недели. Из-за повышения частоты побочных реакций повышение дозы до 40 мг рекомендуется исключительно при лечении пациентов с гиперхолестеринемией высокой степени тяжести, при высоком риске возникновения сердечно-сосудистых нарушений (в том числе у больных с семейной гиперхолестеринемией), когда прием препарата в дозе 20 мг в сутки не обеспечивает желаемого результата при условии проведения

регулярного врачебного надзора.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

В ходе исследования влияния препарата на снижение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы препарат применяли в дозе 20 мг/сут.

Применение пациентам пожилого возраста

При применении препарата в терапии лиц старше 70 лет рекомендуемая начальная доза должна составлять 5 мг. Дальнейшая корректировка дозы, обусловленная возрастом пациента, не требуется.

Дозировка для пациентов с нарушением функции почек

Коррекция дозы при применении препарата в терапии пациентов с нарушением функции почек низкой или умеренной степени тяжести не требуется.

При применении препарата в терапии пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин) рекомендуемая начальная доза должна составлять 5 мг. Применение розувастатина в терапии пациентов с нарушением функции почек высокой степени тяжести противопоказано в любых дозах.

Дозировка для пациентов с нарушениями функции печени

Не наблюдался рост системной экспозиции розувастатина у пациентов с 7 баллами по шкале Чайлда-Пью. Однако усиление системной экспозиции было отмечено у пациентов, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов по шкале Чайлда-Пью. Таким пациентам следует проводить оценку функции почек. Опыт применения препарата у пациентов с показателем 9 баллов по шкале Чайлда-Пью отсутствует. Разватор противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии. (см. раздел «Противопоказания»).

Раса

У пациентов азиатской расы наблюдалась повышенная системная экспозиция препарата. Рекомендуемая начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Применение дозы 40 мг таким пациентам противопоказано.

Дозировка для пациентов со склонностью к развитию миопатии.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов с факторами риска развития миопатии составляет 5 мг (см. раздел «Особенности применения»).

Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (см. «Противопоказания»).

Генетический полиморфизм

Некоторые типы генетического полиморфизма могут приводить к повышению экспозиции розувастатина (см. раздел «Фармакокинетика»). Пациентам с известным наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять меньшую суточную дозу препарата Розватор.

Сопутствующее применение

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при сопутствующем применении Розватора с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например с циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями рифа /или типранавиром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» «Особенности применения и другие виды взаимодействий»). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и, в случае необходимости, временно прервать терапию препаратом Розватор. Сопутствующего применения этих лекарственных препаратов с Розватором избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу препарата Розватор (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

В педиатрической практике препарат назначает только врач. Применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики – после достижения пубертатного развития стадии II или выше Таннера, девушки – не ранее чем через 1 год после менархе).

Обычная начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг/сут. Обычный диапазон доз – 5-20 мг перорально 1 раз в сутки. Повышение дозы осуществляется с учетом индивидуальной реакции и переносимости согласно рекомендациям к применению в педиатрической практике. Перед началом терапии розувастатином ребенку следует назначить стандартную диету с низким содержанием холестерина, диеты следует соблюдать и в период проведения

терапии. Безопасность и эффективность применения препарата в дозе более 20 мг в терапии этой популяции не была исследована.

Дети до 10 лет.

Опыт применения препарата в терапии детей до 10 лет ограничен небольшим количеством пациентов (возрастом от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Следовательно, розувастатин не рекомендуется для применения в терапии детей младше 10 лет.

Передозировка

Специфического лечения передозировки нет. Лечение симптоматическое, рекомендуется поддерживающая терапия. Требуется контроль функции печени и уровней КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективным.

Побочные реакции

Нежелательные явления, отмечаемые при применении розувастатина обычно легкие и временные. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органным классам.

По частоте нежелательные реакции распределены следующим образом: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), редко ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестной частоты (невозможно оценить по имеющимся данным).

Со стороны крови: редко – тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет¹.

Психические расстройства: частота неизвестна – депрессия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; очень редко – полинейропатия, потеря памяти; частота неизвестна – периферическая нейропатия, нарушения сна, включая бессонницу и ночные ужасы.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: частота неизвестна – кашель, одышка.

Со стороны ЖКТ: часто – запор, тошнота, боль в животе; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко – повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко – желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – зуд, сыпь, крапивница; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; очень редко – артралгия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротическая миопатия, заболевания сухожилий, иногда осложненные их разрывом.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: очень редко – гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – гинекомастия.

Общие нарушения: часто – астения; частота неизвестна – отеки.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы частота побочных реакций зависит от дозы препарата.

1 - Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

Воздействие на почки

При приеме розувастатина наблюдалась протеинурия канальцевого происхождения, определяемая по результатам анализа тест-полоской. Изменения содержания белка в моче от отсутствия или следов до ++ или более зарегистрированы через некоторое время у $<1\%$ пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов при применении дозы 40 мг. Незначительное увеличение частоты случаев повышения белка в моче от отсутствия или следов до + наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев выраженность протеинурии уменьшалась или спонтанно исчезала при продолжении применения препарата. По данным исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения препарата отмечены случаи гематурии; по данным исследований частота ее мала.

Воздействие на скелетную мускулатуру

поражения скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит), и изредка рабдомиолиз с ОПН или без нее были отмечены при применении любых доз розувастатина, особенно при дозах > 20 мг.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалось зависимое от дозы повышение уровня креатинкиназы (КК). В большинстве случаев явление было слабым, асимптоматичным и временным. При повышении уровня КК > 5×ВМН дальнейшую терапию следует отменить.

Воздействие на печень

как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности трансаминаз, зависимое от дозы, наблюдалось у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин. В большинстве случаев явление было слабым, асимптоматичным и временным. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

При применении некоторых статинов наблюдались следующие побочные явления: расстройство половых функций, интерстициальное заболевание легких, особенно при проведении длительной терапии.

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (выраженных преимущественно ростом активности печеночных трансаминаз) повышается при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе послерегистрационного применения препарата идентифицирована такая нежелательная реакция как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакции сообщалось спонтанно с популяции неопределенного количества, невозможно достоверно оценить ее частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата.

Изредка в послерегистрационном периоде сообщалось о нарушении когнитивных функций (например, ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивных проблемах сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно носят легкий характер и проходят после отмены статинов, а также разное время до появления симптомов (от 1 дня до лет) и до исчезновения симптомов (медиана – 3 недели).

Дети

Повышение уровня креатинкиназы $> 10 \times \text{ВМН}$ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще в 52-недельном клиническом исследовании с участием детей и подростков по сравнению со взрослыми (см. раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был похож на взрослых.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °C.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, 4 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

с. Гангвала, Паонта Сахиб, Дистрикт Сирмоур, Химачал Прадеш 173025, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).