

## **Состав**

*действующее вещество:* rosuvastatine;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит розувастатина 10 мг что эквивалентно 10,4 мг розувастатина кальция;

*вспомогательные вещества:* лактоза, тип 1; лактоза, тип 2, целлюлоза микрокристаллическая натрия; кросповидон тип Б; кремний коллоидный магния стеарат оболочка (краситель Opadry II белый 33G28523, гипромеллоза, лактоза, макрогол, триацетин, титана диоксид (E 171)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

*10 мг:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с тиснением «10» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Код АТХ С10А А07.

## **Фармакодинамика**

Розувастатин снижает повышенные уровни холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов, а также повышает уровень холестерина ЛПВП (липопротеины высокой плотности).

Препарат также снижает уровень алипопротеину В (АпоВ), холестерина-неЛПНП, холестерина ЛПОНП, триглицеридов ЛПОНП и повышает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. Таблицу).

Розувастатин также уменьшает показатель соотношения холестерин ЛПНП/холестерин ЛПВП, общий холестерин/холестерин ЛПВП, холестерин неЛПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Дозозависимый ответ у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb) (скорректированный средний процент изменений по сравнению с первоначальным значением)

Доза	N	X-ЛПНЩ	общий холестерин	X-ЛПВЩ	ТГ	неЛПВЩ-Х	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	54	0

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения, а 90% максимального эффекта достигается через 2 недели. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и в дальнейшем сохраняется.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

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

### *Распределение*

Розувастатин экстенсивно поглощается печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и клиренса холестерина ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбумином.

### *Метаболизм*

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). In vitro исследования метаболизма с использованием гепатоцитов человека указывают на то, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма, опосредованного цитохромом P450. CYP2C9 является главным задействованным изоферментом, а 2C19, 3A4 и 2D6 задействованы в меньшей степени. Основными идентифицированными метаболитами являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. Метаболит N-дисметила примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, а лактоновые формы считаются клинически неактивными. На розувастатин приходится более 90% активности ингибитора ГМГ-КоА в циркулирующей крови.

### *Выведение*

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом (включая абсорбированное и неабсорбированное действующее вещество), а остальное выводится с мочой.

Примерно 5% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не продлевается при применении высоких доз. Средний геометрический показатель клиренса плазмы крови составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процессе печеночного захвата розувастатина принимает участие мембранный переносчик OATP-C. Этот переносчик играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

### *Линейность*

Системная экспозиция розувастатина усиливается пропорционально дозе. После многократного ежедневного применения не наблюдается изменений фармакокинетических показателей.

### Отдельные группы

#### *Возраст и пол*

Возраст и пол не влияют клинически значимым образом на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была аналогичной таковой у взрослых добровольцев (см. Раздел «Дети»).

#### *Раса*

Фармакокинетические исследования демонстрируют увеличение средних показателей AUC и C<sub>max</sub> у представителей монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с представителями европеоидной расы; у представителей азиатской расы средние показатели AUC и C<sub>max</sub> увеличиваются примерно в 1,3 раза. Популяционный фармакокинетический анализ свидетельствует об отсутствии клинически значимых различий в фармакокинетике между европеоидной и негроидной рас.

#### *Нарушение функции почек*

В ходе исследования с участием пациентов с различными степенями нарушения функции почек, при заболеваниях почек легкой и средней степени тяжести не наблюдалось влияния на плазменные концентрации розувастатина и N-дисметил метаболита. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30

мл/мин) наблюдалось увеличение плазменной концентрации в 3 раза и увеличение концентрации N-дисметил метаболита в 9 раз по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрации розувастатина в плазме крови при равновесном состоянии у пациентов, которым проводится гемодиализ, были примерно на 50% больше, чем у здоровых добровольцев.

### *Нарушение функции печени*

В ходе исследования с участием пациентов с различными степенями нарушения функции печени при показателе 7 или ниже по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция розувастатина не усиливалась. Однако у 2 пациентов с показателями 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью наблюдалось усиление системной экспозиции крайней мере в 2 раза по сравнению с пациентами с низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Нет опыта применения препарата пациентам с показателем выше 9 по шкале Чайлд-Пью.

### *Дети*

Фармакокинетические показатели у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет до конца не изучены. Небольшое фармакокинетические исследования применения розувастатина (в виде таблеток) у 18 детей продемонстрировало, что экспозиция препарата у детей сопоставима с таковой у взрослых пациентов. Кроме того, результаты указывают на отсутствие выраженного отклонения от дозопропорциональные.

## **Показания**

### *Лечение гиперхолестеринемии*

Взрослым, подросткам и детям старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, в том числе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией (типа IIb) как дополнение к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (например физических упражнений, уменьшение массы тела) является недостаточным.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии как дополнение к диете и других гиполипидемических средств лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение является неуместным.

### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

Предотвращение значительным сердечно-сосудистым нарушением у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого

нарушения (см. Раздел «Фармакологические») в дополнение к коррекции других факторов риска.

## **Противопоказания**

- гиперчувствительность к розувастатина или к любой из вспомогательных веществ препарата;
- заболевания печени в активной стадии, включая стойкое повышение активности трансаминаз сыворотки крови неизвестной этиологии, а также повышение активности любой трансаминазы сыворотки крови более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВМН);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение с циклоспорином;
- период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не использующие принадлежащие противозачаточные средства.

Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. Такие факторы включают:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышечной системы в личном или семейном анамнезе;
- в анамнезе - миотоксичность при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, при которых могут расти уровень препарата в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расы;
- одновременное применение фибратов (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин*

*Ингибиторы транспортных белков*

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и ефлюксного транспортера

BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмами», таблицу 2).

### *Циклоспорин*

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина показатели AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше показателей у здоровых добровольцев. Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

### *Эзетимиб*

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (таблица 2). Однако фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимиба, что может привести к возникновению побочных реакций, исключить нельзя (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты*

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению показателей C<sub>max</sub> и AUC розувастатина в 2 раза (см. Раздел «Особенности применения»).

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, значимого фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, но может возникать фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (дозы выше или эквивалентные 1 г/сут) повышали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что последние могут вызывать развитие миопатии при монотерапии. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Также лечение пациентов следует начинать с дозы 5 мг.

## *Ингибиторы протеазы*

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. Таблицу 2). Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C<sub>max</sub> розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы розувастатина, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

## *Антациды*

Одновременное применение розувастатина и антацидов в виде суспензии, содержащей алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Такой эффект был менее выраженным, когда антацид применяли через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение такого взаимодействия не изучались.

## *Эритромицин*

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к снижению AUC (0-t) розувастатина на 20% и C<sub>max</sub> розувастатина на 30%. Такое взаимодействие может возникнуть вследствие усиления моторики кишечника в результате применения эритромицина.

## *Ферменты цитохрома P 450*

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что розувастатин не ингибируется и не индуцирует изоферменты цитохрома P 450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для таких изоферментов. Не наблюдалось клинически значимых взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор CYP2A6 и CYP3A4).

## *Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина*

При необходимости применения препарата Ромазик с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозиции розувастатина, дозу нужно

скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение Ромазика следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу препарата следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза розувастатина составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир/атазанавир - 10 мг (увеличение в 3,1 раза), при одновременном применении с циклоспорином - 5 мг (увеличение в 7,1 раза).

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины) по опубликованным данным клинических исследований

Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина *
Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 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, однократная доза	↑ 3,1 раза
Симепривир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг, однократная доза	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↑ 1,9 раза
Елтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,4 раза



Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Не відомо	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая 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 два раза в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, одноразовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↓ 20 %
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг, одноразовая доза	↓ 47 %
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг разовая доза	↑ 3,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг, одноразовая доза	↑ 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/Ритонавир 100 мг 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг дважды в сутки, 14 дней	5 мг разовая доза	↑ 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/Элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 2,3 раза

Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	5 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,2 раза
--	-------------------------------	------------

\* Данные, представленные как изменение в x 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 обозначено значком ↑, отсутствие изменений ↔, уменьшение - ↓.

\*\* Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина, в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

*Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства*

*Антагонисты витамина К*

Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале применения розувастатина или при повышении его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или другой антикоагулянт кумаринового), возможно повышение международного нормализованного соотношения (МЧС). Отмены розувастатина или уменьшения его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желаемый надлежащий мониторинг МЧС.

#### *Пероральные контрацептивы/гормонозаместительной терапии (ГЗТ)*

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводит к увеличению показателей AUC эстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение концентраций в плазме крови необходимо учитывать при подборе доз пероральных контрацептивов. Фармакокинетических данных о пациентах, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому подобный эффект исключить нельзя. Однако такую комбинацию широко применяли во время клинических исследований, и пациентки переносили ее хорошо.

#### *Другие лекарственные средства*

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

#### *Лопинавир/ритонавир*

В фармакологическом исследовании одновременное применение розувастатина и комбинированного препарата, содержащего 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<sub>max</sub> для розувастатина соответственно. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучались.

#### *Фузидиевая кислота.*

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

Если системное применение фузидиевая кислота необходимо, лечение розувастатином следует прекратить на время применения фузидиевой кислоты (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Дети*

Исследование взаимодействия проводили только у взрослых пациентов. Степень взаимодействия у детей неизвестен.

## **Особенности применения**

### *Влияние на почки*

У пациентов, получавших лечение розувастатином в высших дозах, в том числе 40 мг, наблюдалась протеинурия (обнаружена с применением тест-полосок), обычно канальцевого происхождения, в большинстве случаев была временной или непродолжительной. Протеинурия ни была прогнозируемым фактором возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек, поэтому следует рассмотреть вопрос об обследовании функции почек пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг.

### *Влияние на скелетные мышцы*

Сообщалось о влиянии на скелетные мышцы (миалгия, миопатия и редко - рабдомиолиз) у пациентов, получавших лечение розувастатином в любой дозе, и особенно - в дозах выше 20 мг.

Очень редко сообщали о случаях рабдомиолиза при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключить фармакодинамическом взаимодействии; следует с осторожностью проводить такое комбинированное лечение.

Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в ходе постмаркетингового применения препарата с большей частотой сообщали о возникновении рабдомиолиза, ассоциированного с лечением розувастатином, при применении дозы 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии, клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае может потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

### *Определение уровня КФК*

Определение уровня КФК (УК) не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин повышения УК, может привести к неправильной интерпретации результатов. Если начальные уровни УК значительно повышены (более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы), следует провести повторный тест через 5-7 дней. Препарат не следует начинать, если повторный тест подтверждает, что начальный уровень КК более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы.

### *Перед лечением*

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами риска к развитию миопатии/рабдомиолиза. Такие факторы включают:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышечной системы в собственном или семейном анамнезе;
- в анамнезе - миотоксичность при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст  $> 70$  лет;
- состояния, при которых могут расти уровень препарата в плазме крови плазме (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов риск при лечении следует сопоставить с потенциальными преимуществами, а также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если начальные уровни УК значительно повышены (более чем в 5 раз превышают верхнюю границу нормы), не следует начинать лечение.

### *В период лечения*

Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться к врачу при неожиданном возникновении боли, слабости или спазмов в мышцах, особенно если они сочетаются с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует определить уровень КК. Лечение следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены (более чем в 5 раз превышают верхнюю границу нормы) или если симптомы сильно выражены и приводят к ежедневному дискомфорту (даже если уровни КК менее чем в 5 раз превышают верхнюю границу нормы). Если симптомы исчезают и уровень КФК возвращаются в

пределы нормы, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина или альтернативного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в низких дозах и под тщательным наблюдением.

Регулярно контролировать уровень УК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщали о случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови, сохраняется даже после отмены статинов.

Во время исследований не наблюдалось признаков усиления влияния на скелетные мышцы у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующую терапию. Однако рост частоты миозита и миопатии наблюдали у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы одновременно с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому комбинация розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется.

Преимущества дальнейших изменений в уровнях липидов при комбинированном применении розувастатина с фибратами или ниацином следует тщательно сопоставить с потенциальными рисками применения таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана для одновременного применения с фибратами (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Розувастатин не следует применять одновременно с препаратами для системного применения, содержащими фузидиевая кислота, и в течение 7 дней после отмены фузидиевая кислота. Пациентам, для которых системное применение фузидиевая кислота является необходимым, следует прекратить прием статинов на этот период. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая редкие летальные случаи) у пациентов, принимавших фузидиевая кислота в комбинации со статинами. Пациентам следует немедленно обратиться к врачу, если они замечают у себя симптомы слабости мышц или при появлении боли в мышцах.

Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, если требуется пролонгированное системное применение фузидиевой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и фузидиевая кислота следует детально рассматривать в каждом конкретном случае под наблюдением врача.

Розувастатин не следует применять пациентам с острыми серьезными состояниями, которые могут указывать на миопатии или провоцировать развитие почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (такими как сепсис, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые эпилептические припадки).

### *Влияние на печень*

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

Рекомендуется проверять показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца после начала лечения. Розувастатин следует отменить или уменьшить дозу препарата, если уровень трансаминаз сыворотки крови более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. В ходе постмаркетингового применения препарата с большей частотой сообщали о возникновении серьезных реакций со стороны печени (главным образом, о росте уровня трансаминаз сыворотки крови) при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, возникшей вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома, следует провести лечение основного заболевания перед началом применения розувастатина.

В пострегистрационный период изредка сообщали о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения розувастатином развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить прием препарата. Если другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение розувастатином.

### *Раса*

Фармакокинетические исследования указывают на усиление экспозиции у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы. Для таких пациентов необходима коррекция дозы

розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза Ромазика должна быть 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена в азиатских пациентов (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

### *Ингибиторы протеазы*

Повышенная системная экспозиция к розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как польза от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Ромазика у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Ромазика не скорректирована (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Интерстициальное заболевание легких*

Об исключительных случаях интерстициального заболевания легких сообщали при применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении (см. Раздел «Побочные реакции»). Проявления могут включать одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (слабость, снижение массы тела и лихорадка). Если у пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, лечение статинами следует прекратить.

### *Сахарный диабет*

Некоторые факты свидетельствуют, что статины, повышают уровень глюкозы в крови и в некоторых пациентов, которым грозит высокий риск развития диабета в будущем, могут вызывать гипергликемию такого уровня, когда необходимо надлежащее лечение диабета. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,0 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с национальными установками.



Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA1c и уровня глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития диабета.

В клинических исследованиях было показано, розувастатин в качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении розувастатина и других лекарственных средств, способных снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина.

### *Дети*

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннером в возрасте 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 обнаружено не было (см. Раздел «Фармакологические»). Опыт клинических исследований применения препарата у детей и подросткам ограничен, и долгосрочные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

В клиническом исследовании у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 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»).

### *Непереносимость лактозы*

Пациентам с редкими состояниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

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

Исследования по определению влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили.

При управлении автотранспортом или другими механизмами необходимо учитывать возможность возникновения головокружения в период лечения.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Розувастатин противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимые для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены.

Если беременность наступает в период применения данного препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса проникает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом Ромазик, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении препарата в грудное молоко у человека нет (см. Раздел «Противопоказания»).

### **Способ применения и дозы**

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холестеринснижающую диету, которой следует придерживаться в течение лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, руководствуясь действующими согласованными рекомендациями.

Препарат можно применять в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку глотают целиком, запивая водой.

#### *Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг или 10 мг перорально 1 раз в сутки для пациентов, которые впервые применяют статины, а также для пациентов, переводят по приему других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. При подборе начальной дозы у каждого отдельного пациента следует учитывать уровень холестерина и риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений в

будущем, а также потенциальный риск развития побочных реакций. Если необходимо, дозу можно постепенно увеличивать, но не ранее чем через 4 недели. В связи с повышенной частотой развития побочных реакций при применении дозы 40 мг по сравнению с меньшими дозами (см. Раздел «Побочные реакции») вопрос о титровании до максимальной дозы 40 мг следует рассматривать только в отношении пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии при высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не достигнут желаемого результата лечения при применении дозы 20 мг и которые будут находиться под регулярным последующим наблюдением (см. раздел «Особенности применения»). При назначении дозы 40 мг рекомендуется надзор специалиста.

### *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний*

В ходе исследования снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний препарат применяли в дозе 20 мг в сутки.

### *Применение у пациентов пожилого возраста*

Для пациентов в возрасте от 70 лет рекомендуемая доза составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»).

Нет необходимости в другой коррекции дозы в зависимости от возраста.

### *Дозирование для пациентов с нарушением функции почек*

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг (клиренс креатинина <60 мл/мин). Доза 40 мг противопоказана пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести. Противопоказано применение розувастатина в любой дозе у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

### *Дозирование для пациентов с нарушением функции печени*

У пациентов с показателем 7 или ниже по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция розувастатина не усиливается. Однако наблюдалось усиление экспозиции у пациентов с показателем 8 или 9 по шкале Чайлд-Пью (см. Раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов следует рассмотреть вопрос об обследовании функции почек (см. Раздел «Особенности применения»). Нет

опыта применения препарата пациентам с показателем, превышает 9 по шкале Чайлд-Пью. Розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии.

### *Раса*

Усиление системной экспозиции наблюдалось у пациентов монголоидной расы. Для таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Препарат в дозе 40 мг таким пациентам противопоказан.

### *Генетический полиморфизм*

Определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к повышению экспозиции розувастатина (см. Раздел «Фармакокинетика»). Пациентам с известной наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять меньшую дозу розувастатина.

### *Дозирование для пациентов со склонностью к развитию миопатии*

Для пациентов со склонностью к развитию миопатии рекомендуемая доза составляет 5 мг. Таким пациентам доза 40 мг противопоказана (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Одновременное применение*

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

## **Дети**

Применение препарата у детей должен проводить только специалист.

Применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития II и выше Таннером и девочки, у которых менструации начались менее 1 год назад).

Начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат следует принимать внутрь в дозах от 5 мг до 20 мг 1 раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальным ответом ребенка на лечение и переносимости препарата, следуя рекомендациям по лечению детей (см. Раздел «Особенности применения»). Перед началом терапии розувастатином детям и подросткам следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг у этой популяции не исследовали.

Таблетки по 40 мг не применять детям.

### *Дети до 10 лет*

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен применением препарата у небольшого количества пациентов (в возрасте от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, препарат Ромазик не рекомендуется применять детям до 10 лет.

## **Передозировка**

Есть специфического лечения в случае передозировки. При передозировке следует проводить симптоматическое лечение пациента, а также поддерживающие меры при необходимости. Следует контролировать функцию печени и уровней УК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективным.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции, которые наблюдались при применении розувастатина, были обычно легкими. В ходе исследований менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили лечение по причине возникновения побочных реакций.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органными классами (СОК). Частоты побочных реакций классифицированы следующим образом:

- часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ );
- нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ );
- редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ );
- очень редко ( $<1/10000$ );
- неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

#### *Со стороны крови и лимфатической системы*

Редко: тромбоцитопения.

#### *Со стороны иммунной системы*

Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

#### *Со стороны эндокринной системы*

Часто: сахарный диабет (частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

#### *Психические расстройства*

Частота неизвестна: депрессия.

#### *Со стороны нервной системы*

Часто: головная боль, головокружение.

Очень редко: полиневропатия, потеря памяти.

Частота неизвестна: периферической нейропатии, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

#### *Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*

Частота неизвестна: кашель, одышка.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: запор, тошнота, боль в животе.

Редко: панкреатит.

Частота неизвестна: диарея.

#### *Со стороны пищеварительной системы*

Редко: повышение уровня печеночных трансаминаз.

Очень редко: желтуха, гепатит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Нечасто: зуд, сыпь и крапивница.

Частота неизвестна синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани*

Часто: миалгия.

Редко: миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз, волчанка-подобный синдром, разрыв мышц.

Очень редко: артралгия.

Частота неизвестна: нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованных некротизирующая миопатия.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы*

Очень редко: гематурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Очень редко: гинекомастия.

Нарушение общего состояния и связанные со способом применения препарата

Часто: астения.

Частота неизвестна: отек.

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

*Влияние на почки*

У пациентов, получавших лечение розувастатином, наблюдалась протеинурия (обнаружена с применением тест-полосок), обычно канальцевого происхождения. Изменение количества белка мочи, от отсутствия или следов белка в ++ или более, наблюдали у <1% пациентов в определенные моменты времени в течение лечения в дозах 10 мг и 20 мг, а также примерно у 3% пациентов, получавших дозу 40 мг. При применении препарата в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение количества белка, от отсутствия или следов белка до +. В большинстве случаев протеинурия снижалась или исчезала

спонтанно при продолжении терапии, а также не была прогнозируемым фактором возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек.

Сообщалось о случаях гематурии; По данным исследований частота их мала.

#### *Влияние на скелетные мышцы*

Сообщалось о влиянии на скелетные мышцы: миалгия, миопатия (включая миозит) и редко - о рабдомиолиз у пациентов, получавших лечение розувастатином в любой дозе, особенно - в дозах выше 20 мг.

Дозозависимое увеличение уровней УК наблюдали у пациентов, получавших розувастатин; большинство случаев были легкими, бессимптомные и преходящими. Если уровни УК повышаются (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы), лечение следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Влияние на печень*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, дозозависимое повышение активности трансаминаз наблюдали у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин; большинство случаев были легкими, бессимптомные и преходящими. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты:

- расстройство половой функции;
- отдельные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении (см. раздел «Особенности применения»).

Частота сообщений о рабдомиолиз, серьезные нарушения со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) больше при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе послерегистрационного применения препарата Ромазик идентифицировано такую нежелательную реакцию как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакции сообщали спонтанно из популяции неопределенного количества, невозможно достоверно оценить ее частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата.

Изредка в пострегистрационный период сообщали о нарушениях когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, ухудшение памяти, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением



статинов. Про такие когнитивные проблемы сообщали в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно имеют легкий характер и проходят после отмены статинов, а также имеют разное время до появления симптомов (от 1 дня до лет) и до исчезновения симптомов (медиана - 3 недели).

### *Дети*

Повышение уровня КФК > 10 раз выше верхней границы нормы 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 подобным таковому у взрослых.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Фармацевтический завод «Польфарма» С.А.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Пельплиньска 19 83-200, Старогард Гданьски, Польша.

### **Источник инструкции**

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