

## **Состав**

*действующее вещество:* розувастатин;

1 таблетка покрыта оболочкой, содержит розувастатина 20 мг в виде 20,84 мг розувастатина кальция

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кальция гидрофосфат дигидрат, лактоза, магния стеарат

оболочка:

таблетки по 20 мг гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), лактоза, макрогол 3350, триацетин, кармин (Е 120).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки по 20 мг розовые, круглые, диаметром 9 мм, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «ST 3» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы.

Код АТХ С10А А07.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Розувастатин - это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость реакции и превращает 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, орган-мишень для уменьшения уровней холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и подавляет печеночный синтез ЛПОНП, таким образом уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

## *Фармакодинамическая действие*

Розарт снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровни холестерина ЛПВП. Он также уменьшает уровни apoB, ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень apoA-I (таблица 1). Розарт также уменьшает соотношение ХС ЛПНП / ХС-ЛПВП, общего ХС / ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП / ХС-ЛПВП и apo / apoA-I.

Таблица 1

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb

(Откорректирована средняя процентная изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС- ЛПНЦ	Общий ХС	ХС- ЛПВЦ	ТГ	ХС- неЛПВЦ	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 недели после начала применения препарата, 90% максимального эффекта - через 2 недели. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и продолжается дальше.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывания*

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

### *Распределение*

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

### *Метаболизм*

Розувастатин испытывает незначительного метаболизма (примерно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма на основе ферментов цитохрома P450. Основным задействованным изоферментом является CYP2C9, несколько меньшую роль играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными определенными метаболитами являются N-десметил- и лактонов метаболиты. N-десметил-метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактонов метаболит считается клинически неактивным. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

### *Вывод*

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (вместе завязнув и невсмоктана действующее вещество), остальное выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения составляет примерно 19 часов и не увеличивается при повышении дозы. Среднее геометрическое значение клиренса препарата из плазмы крови составляет приблизительно 50 л / ч (коэффициент вариации - 21,7%). Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, печеночная захвата розувастатина происходит с участием мембранного транспортера OATP-C, который играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

### *Линейность*

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При многократном ежедневном применении параметры фармакокинетики не изменяются.

### Особые группы пациентов

#### *Возраст и пол*

Не наблюдалось клинического значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была

подобна таковой у взрослых добровольцев (см. Раздел «Дети»).

### *Раса*

Исследования фармакокинетики обнаружили, что у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) медианные значения AUC и C<sub>max</sub> примерно вдвое выше, чем у европейцев; у индейцев медианные значения AUC и C<sub>max</sub> повышены примерно в 1,3 раза. Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимых различий между пациентами европеоидной и негроидной рас.

### *Нарушение функции почек*

В исследовании у пациентов с разной степенью нарушения функции почек изменений плазменных концентраций розувастатина или N-десметил-метаболита у лиц со слабой или умеренной недостаточностью отмечено не было. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) плазменные концентрации розувастатина были в 3 раза, а уровни N-десметил-метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Равновесные плазменные концентрации розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, были примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

### *Нарушение функции печени*

В исследовании пациентов с различными степенями нарушения печеночных функций признаков повышенной экспозиции розувастатина не было обнаружено у пациентов, состояние которых оценивалось в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью. Однако у двух пациентов, которые набрали 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью, системная экспозиция была как минимум вдвое выше, чем у пациентов с меньшими баллами. Опыт применения розувастатина у пациентов, состояние которых оценивается в более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

### *Генетический полиморфизм*

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, происходит с участием транспортных белков OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и / или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA экспозиция розувастатина (AUC) повышенная 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 дозу препарата.

## *Дети*

Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) с участием 18 пациентов детского возраста показало, что экспозиция препарата у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально доз не ожидается.

## **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, снижение 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 «Фармакодинамика»), в дополнение к коррекции других факторов риска.

## **Противопоказания**

Розарт противопоказан:

- пациентам с гиперчувствительностью к розувастатина или любой из вспомогательных веществ препарата;
- пациентам с активным заболеванием печени, в том числе устойчивыми повышениями сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любыми повышениями трансаминаз в сыворотке крови, что в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН);

- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно получают циклоспорин;
- в период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не использующие надлежащие средства контрацепции.

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

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации 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 препарата Розарт 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 виды взаимодействий », таблицу 2).

## *Циклоспорин*

В период совместного применения розувастатина и циклоспорина значение AUC первого были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 2). Розарт противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

## *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 препарата Розарт, 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).

## *Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства*

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

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

## *Эзетимб*

Одновременное применение препарата в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (таблица 2). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между препаратом розувастатином и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Антацидные препараты*

Одновременное применение препарата с суспензии антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, снижало концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект был менее выраженным в случае применения антацидных средств через 2 часа после препарата Розарт. Клиническую значимость этого взаимодействия не изучались.

#### *Эритромицин*

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C<sub>max</sub> - на 30%. Это взаимодействие может быть вызвана усиленной перистальтикой кишечника вследствие действия эритромицина.

#### *Фузидиевая кислота*

Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может повышаться при одновременном системном применении фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический) до сих пор неизвестен. Зафиксированы случаи рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получающих эту комбинацию. Если системное лечение фузидиевая кислота необходимо, лечение розувастатином следует прекратить на весь срок лечения фузидиевая кислота (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Ферменты цитохрома P450*

Результаты доступных исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного 450, 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 Розарт с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозиции розувастатина, дозу Розарт

нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение Розарта следует начинать с дозы 5 мг один раз в сутки. Максимальную суточную дозу Розарт 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 Розарту 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).

Таблица 2

Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке убывания 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 один раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Регорафениб 160 мг один раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	↑ 3,8 раза
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↑ 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг один раз в сутки	10 мг, однократно	↑ 2,7 раза

Омбитасвир 25 мг / паритапревир 150 мг / ритонавир 100 мг один раз в сутки / дасабувир 400 мг дважды в сутки, 14 дней	5 мг однократно	↑ 2,6 раза
Гразопревир 200 мг / елбасвир 50 мг один раз в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 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
Симепревир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, однократно	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↑ 1,9 раза
Елтромбопаг 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,6 раза

Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза **
Фозампренавир 700 мг / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократно	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, однократно	↔

Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↓ 20%
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг, однократно	↓ 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 обозначено значком ↑, отсутствие изменений ↔, уменьшение - ↓.

\*\* Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах препарата 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 препарата Розарт или при повышении его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или другой антикоагулянтов кумаринового), возможно повышение международного нормализованного соотношения (МЧС). Отмены препарата Розарт или уменьшения его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желаемый надлежащий мониторинг МЧС.

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

Одновременное применение препарата Розарт 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 принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинацию широко применяли женщинам в рамках клинических исследований и она переносилась хорошо.

## *Другие лекарственные средства*

По данным 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 Розартом и другими ингибиторами протеазы не изучались.

## *Дети*

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

## **Особенности применения**

### *Влияние на почки*

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, лечившихся высокими дозами розувастатина, в том числе 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывистой. Протеинурия ни была предвестником острой или прогрессирующей болезни почек (см. Разделы «Побочные реакции»). Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны почек в постмаркетинговых исследованиях выше при применении дозы 40 мг. Для пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, в ходе наблюдения следует регулярно проверять функцию почек.

### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Единичные случаи рабдомиолиза отмечались при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Нельзя исключать возможность фармакодинамического взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота сообщений о случаях рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, в постмаркетинговый период была выше при дозе 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.

### *Уровень КФК*

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

### *Перед началом лечения*

Розарт, как и остальные ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к миопатии / рабдомиолизу. К факторам такого риска относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если начальные уровни УК значительно повышены (> 5 раз выше верхней границы нормы), лечение начинать не следует.

### *В период лечения*

Пациентам немедленно сообщать о мышечной боли, слабость или судороги неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов нужно измерять уровни УК. Применение препарата следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены (> 5 раз выше верхней границы нормы) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни УК  $\leq 5 \times$  ВМН). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию препаратом Розарт или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в минимальной дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно контролировать уровень УК у бессимптомных пациентов нет необходимости. Очень редко сообщалось 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.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов,

принимавших розувастатин и сопутствующие препараты. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилем, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Розарт в сочетании с гемфиброзилем не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Розарт в сочетании с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Розарт не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, свидетельствующие о миопатии или возможность развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (таких как сепсис, гипотензия, значительное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства или неконтролируемые судороги).

### *Влияние на печень*

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

Рекомендуется проводить биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца спустя. Применение препарата Розарт следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) в пострегистрационный период была выше при применении дозы 40 мг.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует сначала вылечить основную болезнь, прежде чем начинать терапию препаратом Розарт.

В пострегистрационный период изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения препаратом Розарт

развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и / или гипербилирубинемией или желтухой, немедленно следует прекратить прием препарата. Если других причин не обнаружено, не следует возобновлять лечение препаратом.

### *Раса*

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы препарата Розарт (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза Розарту 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 контролируемой адекватно дозами до 20 мг.

### *Ингибиторы протеазы*

Повышенная системная экспозиция 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 препарата Розарт у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Розарту у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Розарту не скорректированные (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Фузидиевая кислота*

Розувастатин не следует применять вместе с системными препаратами фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевая кислота. У пациентов, принимающих фузидиевая кислота, лечение статинами следует прекратить на весь срок лечения фузидиевая кислота. Зафиксированы случаи рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших фузидиевая кислота и статины в сочетании (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если он почувствует какие-либо симптомы мышечной слабости, боли

или чувствительности. Терапию статинами можно снова начать через 7 дней после последней дозы фузидиевая кислота. В отдельных случаях, когда требуется длительная системная терапия фузидиевая кислота, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного введения розувастатина и фузидиевая кислота следует рассматривать только индивидуально и под тщательным медицинским наблюдением.

### *Непереносимость лактозы*

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозы мальабсорбцией не следует применять этот препарат.

### *Интерстициальная болезнь легких*

При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. Раздел «Побочные реакции»). К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае подозрения на интерстициальную болезнь легких применения статинов 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, при котором 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 по национальным инструкциями.

Согласно доступным данным 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.

Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост HbA<sub>1c</sub> 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.

Розувастатин в качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении препарата Розарт 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 «Фармакодинамика»). Опыт клинических исследований применения препарата детям и подросткам ограничен, долговременные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

Согласно доступным данным у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10 раз выше верхней границы нормы 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**

Исследований по определению влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводили. Однако учитывая фармакодинамические свойства маловероятно, что Розарт влиять на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения в период лечения.

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

Препарат противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина играют существенную роль в развитии плода, потенциальный риск от угнетения ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого 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 Розарт, 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 гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, руководствуясь рекомендациями текущих общепринятых инструкций.

Препарат Розарт можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

#### *Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально один раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и переведенных на препарат по приему другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровни холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития побочных реакций. В случае необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. Раздел «Фармакодинамика»). Учитывая то, что на фоне применения препарата в дозе 40 мг нежелательные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах (см. Раздел «Побочные реакции»), окончательно титровать дозу до 40 мг стоит только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности у больных с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь цели лечения при применении дозы 20 мг и которые будут находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особенности применения»). В начале приема препарата в дозе 40 мг рекомендован надзор

специалистов.

### *Предотвращения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы*

В исследовании снижение риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы препарат применяли в дозе 20 мг в сутки (см. Раздел «Фармакодинамика»).

### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендованная начальная доза для пациентов в возрасте > 70 лет составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Другая коррекция дозы в силу возраста не нужна.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.

Рекомендованная начальная доза для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек. Применение препарата Розарт пациентам с тяжелыми нарушениями нирковой функции противопоказано в любых дозах (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

### *Пациенты с нарушениями функции печени*

У пациентов с нарушениями печени, оценивались в 7 или менее баллов по шкале Чайлд-Пью, повышение системной экспозиции розувастатина не наблюдалось. Однако у лиц с нарушениями в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью системная экспозиция росла (см. Раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов целесообразна оценка функции почек (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт применения препарата пациентам, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Розарт противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Раса*

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция препарата (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Рекомендованная начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг доза 40 мг таким пациентам противопоказана.

## *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 препарата Розарт.

## *Пациенты со склонностью к развитию миопатии*

Рекомендованная начальная доза для пациентов с факторами риска к развитию миопатии составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»).

Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (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 Розарту с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавира 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 Розарт. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с Розартом избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу Розарт (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 девушки, в которых менструации начались менее года назад).

Начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат обычно принимать

перорально в дозах от 5 мг до 20 мг один раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальными ответами 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 в 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 Розарт не рекомендуется применять детям до 10 лет.

### **Передозировка**

Специфического лечения передозировки нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и, в случае необходимости, принять поддерживающих мероприятий. Нужно контролировать функции печени и уровне УК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

### **Побочные реакции**

Нежелательные явления, отмечаются при применении розувастатина, обычно легкие и временные.

В контролируемых клинических исследованиях менее 4% пациентов, получавших Розарт, вышли из исследования из-за побочных реакций.

В нижеследующей таблице представлен профиль нежелательных реакций на розувастатин по данным клинических исследований и большого опыта послерегистрационного применения. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органными классами (СОК).

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

Таблица 3

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	редко	Очень редко
Со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения	
Со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек	
Эндокринные расстройства	сахарный диабет <sup>1</sup>			
Психические расстройства				
Со стороны нервной системы	Головная боль, запаморочения			Полиневропатия, потеря памяти
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор, тошнота, абдоминальная боль		Панкреатит	
Со стороны пищеварительной системы			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха, гепатит

Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд, сыпь, крапивница		
Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	миалгия		Миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, Волчаночный-подобный синдром, разрывы мышц	артралгия
Со стороны почек и мочевыделительной системы				гематурия
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез				гинекомастия
Общие нарушения и состояние места введения	астения			

1 - 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).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА, частота нежелательных реакций имеет тенденцию зависеть от дозы.

#### *Влияние на почки*

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в  $< 1\%$  пациентов в некоторых временных точках в ходе применения препарата в дозе 10 и 20 мг в примерно 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания от нуля или следов до значения + наблюдались при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии.

По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения розувастатина отмечены случаи гематурии; по имеющимся данным частота ее мала.

#### *Влияние на скелетную мускулатуру*

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

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней УК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. Если уровни УК повышенные (> 5 раз выше верхней границы нормы), лечение следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Влияние на печень*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

На фоне применения некоторых статинов сообщалось о расстройстве 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 розувастатина идентифицировано такую нежелательную реакцию как летальная или нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакции сообщалось спонтанно из популяции неопределенного количества, невозможно достоверно оценить ее частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата.

Изредка в пострегистрационный период сообщалось о нарушениях когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивные проблемы сообщалось 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 ° C в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 9 блистеров в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Актавис ЛТД.

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

BLB015, BLB 016 Булебел Индастриал дом., г. Зейтун ZTN 3000, Мальта.

### **Источник инструкции**

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