

## **Состав**

*действующее вещество:* rosuvastatin;

1 таблетка содержит розувастатина 20 мг в виде розувастатина кальция 20,80 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кросповидон, повидон, магния стеарат, опадрай II 85F розовый.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Розувастатин. Код АТС С10А А07.

## **Фармакодинамика**

Розувастатин - это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость реакции и превращает 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина.

Основным местом действия розувастатина является печень: орган-мишень для уменьшения уровня холестерина.

Розувастатин увеличивает количество рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и подавляет печеночный синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), таким образом уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП. Лекарственное средство снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ) и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он также уменьшает уровень алипопротеина В (апо), ХС-никак ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и повышает уровень алипопротеина А-1 (апоА-И) (Таблица 1).

Лекарственное средство также уменьшает соотношение ХС ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-никак ЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение апоВ/апоА-И.

Таблица 1

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (Откорректировано среднепроцентное изменение по сравнению с исходным уровнем)

| Доза    | N  | ХС-ЛПНЦ | Загальный ХС | ХС-ЛПВЦ | ТГ  | ХС-неЛПВЦ | 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 применения лекарственного средства, 90% максимального эффекта - через 2 недели. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и продолжается дальше.

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 5 часов после перорального применения. Биодоступность составляет примерно 20%.

### Распределение

Розувастатин в значительной степени 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%). Исследование метаболизму *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-десметилловый и лактоновые 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 с вязким и невсмактана действующее вещество), а остальное выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 19 часов и не увеличивается при повышении дозы. Среднее геометрическое значение клиренса лекарственного средства из плазмы крови составляет примерно 50 л/ч (коэффициент вариации - 21,7%). Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, печеночная захвата розувастатина происходит при участии 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 клинически 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 площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C<sub>max</sub> примерно вдвое выше, чем у представителей европеоидной расы; у индусов 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 с участием пациентов с различной 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.

### *Больные с печеночной недостаточностью*

У больных с разной степенью печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина. Однако у пациентов с оценкой 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью было отмечено удлинение периода полувыведения примерно в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 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 (AUC). В отдельных случаях полиморфизма SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA экспозиция розувастатина 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 лекарственного средства.

### *Дети*

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

## **Показания**

### *Лечение гиперхолестеринемии*

Взрослым и детям старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa, в том числе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией (тип 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 к другим гиполипидемическим средствам лечения (например, аферез ЛПНП) или в случае, когда такое лечение является неуместным.

### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

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

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к розувастатину или к любым другим компонентам лекарственного средства;
- Заболевания печени в активной фазе, в том числе стойкое повышение сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любое повышение трансаминаз в сыворотке, что в 3 раза превышает верхнюю границу нормы;
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);

- Миопатия;
- Одновременное применение с циклоспорином;
- Период беременности или кормления грудью. Лекарственное средство противопоказано женщинам репродуктивного возраста, не использующим надлежащие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с предрасположенностью к миопатии/рабдомиолизу. К факторам риска могут принадлежать:

- нарушение функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина <60мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной применением других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- принадлежность пациентов к монголоидной расе;
- сопутствующее применение фибратов (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

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

### Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в том числе печеночного транспортера захвата OATP1B1 и эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение лекарственного средства с препаратами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения», «Способ применения и дозы», Таблицу 2).

### Циклоспорин

В период совместного применения значения AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 2). Лекарственное средство противопоказано пациентам, которые одновременно применяют циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

### Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, сопутствующее применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать AUC 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 лекарственного средства и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы лекарственного средства, исходя из ожидаемого роста AUC розувастатина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения», «Способ применения и дозы», Таблицу 2).

### Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

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

Согласно данным специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты ( $\geq 1$  г/сутки) увеличивают риск миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Доза 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Таким пациентам также следует начинать терапию с дозы 5 мг.

### Эзетимиб

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

### Антацидные препараты

Одновременное применение розувастатина и суспензии антацидного лекарственного средства, содержащего гидроксид алюминия или магния, снижает концентрацию розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект менее выражен в случае применения антацидных средств через 2 часа после применения розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

### Эритромицин

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

### Фузидиевая кислота

Применять розувастатин в сочетании с фузидиевой кислотой не рекомендуется. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших эту комбинацию. Если системное применение фузидиевой кислоты необходимо, лечение розувастатином желательно прекратить в течение всего срока лечения фузидиевой кислотой.

### Ферменты цитохрома P450

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



## Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина

При необходимости применения розувастатина с другими лекарственными средствами, способными повышать AUC розувастатина, дозу лекарственного средства нужно скорректировать. Если ожидается, что AUC розувастатина возрастет примерно в 2 или более раз, применение следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая AUC розувастатина не превышала AUC, которая отмечается при приеме дозы 40 мг/сутки без применения препаратов, взаимодействующих с лекарственным средством; 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).

Таблица 2

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

| Режим дозирования лекарственного средства, которое взаимодействует      | Режим дозирования розувастатина | Изменения AUC розувастатина * |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Циклоспорин от 75 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза 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 2 раза в сутки, 17 дней                       | 20 мг 1 раз в сутки, 7 дней  | ↑ 2,1 раза    |
| Клопидогрел 300 мг однократная нагрузочная доза, затем 75 мг в течение 24 часов | 20 мг, однократная доза      | ↑ 2,0 раз     |
| Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней                                       | 80 мг, однократная доза      | ↑ 1,9 раза    |
| Элтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней   | 10 мг, однократная доза      | ↑ 1,6 раза    |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней                        | 10 мг 1 раз в сутки, 7 дней  | ↑ 1,5 раза    |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней                      | 10 мг, однократная доза      | ↑ 1,4 раза    |
| Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки  | Неизвестно                   | ↑ 1,4 раза    |
| Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней  | 10 мг, однократная доза      | ↑ 1,4 раза ** |
| Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней   | 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней | ↑ 1,2 раза ** |
| Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней                    | 10 мг, однократная доза      | ↔             |
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней  | 40 мг, 7 дней                | ↔             |

|  |                            |            |
|--|----------------------------|------------|
| Силимарин 140 мг 3<br>раза в сутки, 5 дней   | 10 мг, одноразовая<br>доза | ↔          |
| Фенофибрат 67 мг 3<br>раза в сутки, 7 дней   | 10 мг, 7 дней              | ↔          |
| Рифампицин 450 мг<br>1 раз в сутки, 7<br>дней  | 20 мг, одноразовая<br>доза | ↔          |
| Кетоконазол 200 мг<br>2 раза в сутки, 7<br>дней  | 80 мг, одноразовая<br>доза | ↔          |
| Флуконазол 200 мг<br>1 раз в сутки, 11<br>дней   | 80 мг, одноразовая<br>доза | ↔          |
| Эритромицин 500<br>мг 4 раза в сутки, 7<br>дней  | 80 мг, одноразовая<br>доза | ↓ 20%      |
| Байкалин 50 мг 3<br>раза в сутки, 14<br>дней   | 20 мг, одноразовая<br>доза | ↓ 47%      |
| Регорафениб 160<br>мг, 1 раз в сутки, 14<br>дней   | 5 мг, одноразовая<br>доза  | ↑ 3,8 раза |
| Велпатасвир 100<br>мг, 1 раз в сутки   | 10 мг, одноразовая<br>доза | ↑ 2,7 раза |
| Омбитасвир 25<br>мг/паритапревир<br>150 мг/ритонавир<br>100 мг 1 раз в<br>сутки/дасабувир<br>400 мг 2 раза в<br>сутки, 14 дней | 5 мг, одноразовая<br>доза  | ↑ 2,6 раза |
| Гразопревир 200<br>мг/елбасвир 50 мг 1<br>раз в сутки, 11 дней   | 10 мг, одноразовая<br>доза | ↑ 2,3 раза |

|  |                               |            |
|--|-------------------------------|------------|
| Глекапревир<br>400мг/пибрентасвир<br>120 мг 1 раз в<br>сутки, 7 дней | 5 мг 1 раз в сутки,<br>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 - ↓.

\*\* По данным исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина, в таблице 2 представлено наиболее значимое соотношение.

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства

#### *Антагонисты витамина К*

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

#### *Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ГЗТ)*

Одновременное применение лекарственного средства и пероральных контрацептивов приводило к повышению АУС этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение плазменных уровней крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных о фармакокинетике лекарственных средств у пациентов, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинация широко применялась женщинам в рамках клинических исследований и переносилась хорошо.

#### *Дигоксин*

По данным исследований по взаимодействию, не ожидается клинически значимого взаимодействия.

#### *Лопинавир/Ритонавир*

В фармакологическом исследовании сопутствующее применение розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг), у здоровых добровольцев ассоциировались с приблизительно двухкратным и пятикратным увеличением показателей AUC(0-24) и C<sub>max</sub> для розувастатина соответственно. Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучалось.

### Дети

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

## **Особенности применения**

### *Влияние на почки*

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полоскам и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у тех пациентов, которые лечились более высокими дозами розувастатина, в частности 40 мг, и в большинстве случаев была временной или прерывистой. Протеинурия не была предвестником острой или прогрессирующей болезни почек (см. раздел «Побочные реакции»).

Нежелательные явления со стороны почек отмечались в 2 раза чаще при применении дозы 40 мг. Пациентам, принимающим лекарственное средство в дозе 40 мг, следует регулярно проверять функцию почек.

### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Нарушения со стороны костно-мышечной системы, например: миалгия, миопатия, и редко – рабдомиолиз, наблюдались у пациентов, принимавших лекарственное средство 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, а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанного с применением розувастатина, происходили чаще при применении дозы 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях

иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, клинически проявляющейся стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной креатинфосфокиназы, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае могут потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

### *Исследование уровня креатинфосфокиназы (КФК)*

Уровень КФК не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения КФК, могут затруднять интерпретацию результатов. Если исходный уровень КФК значительно повышен (>5 раз выше верхней границы нормы), в течение 5-7 дней необходимо сделать дополнительный подтверждающий анализ. Если результат повторного анализа подтверждает начальный уровень >5 раз выше верхней границы нормы, начинать лечение не следует.

### *Перед началом лечения*

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

- нарушения функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- 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 розувастатина в плазме крови (см.разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связанный с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если исходные уровни КФК значительно повышены (>5 раз выше верхней границы

нормы), лечение начинать не следует.

### *В период лечения*

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать врачу о мышечной боли, слабости или судорогах неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У этих пациентов следует измерить уровень КФК. Применение лекарственного средства следует прекратить, если уровень КФК значительно повышен ( $>5$  раз выше верхней границы нормы) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровень КФК  $\leq 5$  верхней границы нормы). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию розувастатином или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярный контроль уровня КФК у пациентов без вышеуказанных симптомов не нужен. Очень редко сообщали о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышении уровня КФК в сыворотке крови, что сохраняется даже после отмены применения статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного влияния на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, которые принимали 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 макролидными антибиотиками. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому применять розувастатин в комбинации с гемфиброзилем не рекомендуется. Благотворное влияние дальнейших изменений уровня липидов при одновременном применении розувастатина с фибратами или ниацином нужно сравнить с потенциальными рисками при применении такой комбинации. Одновременное применение фибратов и розувастатина в дозе 40 мг и противопоказано.

Применять розувастатин в сочетании с фузидовой кислотой не рекомендуется. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших эту комбинацию.



Лекарственное средство не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, свидетельствующими о миопатии или возможности развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (такими как сепсис, артериальная гипотензия, значительное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства или неконтролируемые судороги).

### *Влияние на печень*

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

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

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

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 применение розувастатина. Если другие причины не выявлены, не следует возобновлять лечение розувастатином.

### *Раса*

Известно, что в ходе исследований фармакокинетики наблюдался рост AUC у пациентов монголоидной расы примерно в два раза по сравнению с представителями европеоидной расы. Для таких пациентов необходима коррекция дозы розувастатина (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания», «Способ применения и дозы»). Следует учитывать увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной

рассы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется в достаточной степени дозами до 20 мг.

### *Ингибиторы протеазы*

Повышенная системная экспозиция к розувастатину наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин вместе с различными ингибиторами протеазы, в комбинации с ритонавиром. Следует оценить как пользу от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентрации розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы розувастатина у пациентов этой группы. Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

### *Непереносимость лактозы*

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять это лекарственное средство.

### *Интерстициальное заболевание легких*

При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщали об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. раздел «Побочные реакции»). К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение состояния (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае подозрения на интерстициальную болезнь легких применение статинов следует прекратить.

### *Сахарный диабет*

Некоторые данные свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и у 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, поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. За пациентами группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль.

В исследовании JUPITER зарегистрированная общая частота сахарного диабета составила 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 касательно других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдалось увеличение HbA1c и уровня глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать пограничное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития диабета.

Известно, что розувастатин как монотерапия не вызывает снижения базовой концентрации кортизола в плазме 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, индекса массы тела (ИМТ) и вторичных характеристик полового созревания по Таннеру у детей от 10 до 17 лет, принимавших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. За указанный период 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, длительные эффекты применения (>1 года) на половое созревание неизвестны.

У детей и подростков, принимавших розувастатин, повышение уровня КФК >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»).

## *Вспомогательные вещества*

Это лекарственное средство содержит лактозу моногидрат, поэтому, если у вас установлено непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

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

Исследования влияния розувастатина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводили. Однако, учитывая фармакодинамические свойства препарата, маловероятно, что розувастатин будет влиять на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения розувастатином.

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

Лекарственное средство противопоказано в период беременности и 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 лекарственного средства в период беременности. Данные исследований на животных относительно токсического воздействия на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого лекарственного средства, лечение следует немедленно прекратить.

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

## **Способ применения и дозы**

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холистеринснижающую диету, которой необходимо придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации.

Лекарственное средство можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

### *Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендованная начальная доза составляет 5мг\* или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применявших статины, так и переведенных на прием розувастатина с приема другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития нежелательных реакций. При необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. раздел «Фармакодинамика»). Учитывая то, что на фоне применения лекарственного средства в дозе 40мг 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 высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности у пациентов 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 лекарственного средства в дозе 40мг рекомендовано наблюдение специалистов.

### *Профилактика нарушений сердечно-сосудистой системы*

В исследовании для снижения риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы розувастатин применяли в дозе 20 мг в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендованная начальная доза для пациентов в возрасте >70 лет составляет 5мг\* (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 розувастатина пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Противопоказания»).

### *Пациенты с нарушениями функции печени*

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

### *Раса*

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция розувастатина (см. разделы «Фармакокинетика», «Особенности применения» и «Противопоказания»). Рекомендованная начальная доза для таких пациентов составляет 5мг\*. Применение дозы 40 мг таким пациентам противопоказано.

### *Генетический полиморфизм*

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

#### *Пациенты со склонностью к развитию миопатии*

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

Доза 40 мг противопоказана пациентам с предрасположенностью к миопатии/рабдомиолизу

(см. раздел «Противопоказания»).

#### *Сопутствующие заболевания*

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, лопинавиром 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 розувастатином. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с розувастатином избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу розувастатина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

\*Применять лекарственное средство в соответствующей дозировке.=

#### **Дети**

Применение лекарственного средства детям должен проводить только специалист.

Применяют детям от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития II и выше по Таннеру и девушки, в которых менструации начались не менее года назад).

Обычная начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг\* в сутки. Лекарственное средство принимают внутрь обычно в дозах от 5 мг\* до 20 мг 1 раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальным ответом ребенка на лечение и переносимостью лекарственного средства, следуя рекомендациям по лечению детей (см. раздел «Особенности применения»). Перед началом терапии розувастатином детям и подросткам следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовались. Таблетки по 40 мг не применяют детям.

### *Дети до 10 лет*

Опыт лечения детей до 10 лет ограничен. Лекарственное средство не рекомендуется применять детям до 10 лет.

### **Передозировка**

Специфического лечения передозировки нет. Лечение симптоматическое, рекомендована поддерживающая терапия. Нужно мониторить функции печени и уровень КФК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

### **Побочные реакции**

Нежелательные явления, которые отмечаются при применении лекарственного средства, обычно легкие и временные. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органным классам (СОК). По частоте нежелательные реакции распределены следующим образом: часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

*Со стороны респираторной системы, органов 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 печени и желчевыводящих путей:*

редко: повышение уровня печеночных трансаминаз;

очень редко: желтуха, гепатит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:*

очень редко: гематурия.

*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).

*Со стороны нервной системы:*

часто: головная боль, головокружение;

очень редко: полиневропатия, потеря памяти;

частота неизвестна: периферическая невропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

*Со стороны психики:*

частота неизвестна: депрессия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:*

редко: тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:*

редко: реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

нечасто: зуд, сыпь, крапивница;

частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:*

часто: миалгия;

редко: миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз;

очень редко: артралгия;

частота неизвестна: нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами,

иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез:*

очень редко: гинекомастия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

часто: астения;

частота неизвестна: отек.

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

*Влияние на почки*

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, получавших 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 лекарственного средства в дозе 10 и 20 мг и примерно 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания от нуля или следов до значения + наблюдалось при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений на сегодняшний день не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

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

*Влияние на скелетную мускулатуру*

Поражения скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит), 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 КФК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптоматическим и временным. Если уровень КФК повышен (> 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, асимптоматическим и временным. 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 рабдомиолизе, серьезные нарушения со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) больше при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе послерегистрационного применения лекарственного средства 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 лекарственного средства.

Изредка сообщали о нарушениях когнитивных функций (например, ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, ухудшение памяти, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивных проблемах 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 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 у детей и подростков по сравнению со взрослыми (см. раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей был подобным таковому у взрослых.

*Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.*

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 3 контурных ячейковых упаковок в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЗАО «Фармацевтическая фирма» Дарница ».

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

Украина, 02093, г.. Киев, ул. Бориспольская, 13.

## **Источник инструкции**

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