

## **Состав**

*действующее вещество:* розувастатин;

1 таблетка содержит розувастатаина кальция 10,4 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг) или 20,8 мг розувастатаина кальция (в пересчете на розувастатин 20 мг);

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), натрия кроскармеллоза, магния гидроксид, кальция карбонат, натрия карбонат безводный, кремния диоксид (коллоидный гидрофобный), кремния диоксид водный, магния стеарат;

*смесь для пленочного покрытия:* железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172), железа оксид черный (Е172), полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатаина является печень, где происходит синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

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.

Розувастатин уменьшает повышенный уровень холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает уровень холестерина-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он уменьшает количество

аполипопротеина В (АпоB), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоA-I), уменьшает соотношение ХС ЛПНП / ХС-ЛПВП, общий ХС / ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП / ХС-ЛПВП и соотношение АпоB / АпоA-и. Терапевтический эффект проявляется в течение 1 недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения эффект достигает 90% максимально возможного. Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и продолжается дальше.

### *Клиническая эффективность.*

Розувастатин эффективен для взрослых пациентов с гиперхолестеринемией или без гипертриглицеридемии независимо от расы, пола или возраста, в том числе для пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb, типа (средний базовый уровень ХС ЛПНП составляет примерно 4,8 ммоль / л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг уровень ХС ЛПНП достигает значений <3 ммоль / л. Аддитивный эффект наблюдается в комбинации с фенофибратором по отношению к содержанию триглицеридов и с никотиновой кислотой по отношению к содержанию ХС-ЛПВП.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание и распределение.*

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после приема внутрь. Биодоступность составляет примерно 20%. Розувастатин остается в печени. Объем его распределения составляет примерно 134 л. Почти 90% розувастатина связывается с белками плазмы, в основном с альбумином.

#### *Метаболизм.*

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 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. Главными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметиловый и лактоновые метаболиты. N-дисметил-метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты клинически неактивны. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

## Выведение.

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Другая часть выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы. Средний клиренс составляет примерно 50 л / ч, в процессе печеночного захвата розувастатина принимает участие мембранный транспортер ОАТР-С, который играет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

## *Линейность.*

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

## *Особые популяции больных.*

### *Возраст и пол.*

Отсутствует клинически значимое влияние возраста и пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была подобна таковой у взрослых добровольцев.

### *Этнические группы.*

Известно, что 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> повышенны примерно в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ этнических групп не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной рас.

### *Больные с почечной недостаточностью.*

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

## *Больные с печеночной недостаточностью.*

У больных с различными степенями печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения периода полувыведения розувастата. 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 более низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

## *Генетический полиморфизм.*

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастата, происходит с участием транспортных белков OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 (OATP1B1) и / или ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастата. При отдельных формах полиморфизма SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA экспозиция розувастата (AUC) повышенная по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Специальное генотипирование в клинической практике не предусмотрено, но пациентам с таким полиморфизмом рекомендуется применять меньшую дозу розувастата.

## *Дети.*

Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Известно, что небольшое исследование фармакокинетики розувастата (в форме таблеток) с участием пациентов детского возраста показало, что экспозиция препарата у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений, пропорциональных к дозе, не ожидается.

## **Показания**

### *Лечение гиперхолестеринемии.*

*Взрослые и дети в возрасте от 10 лет.* Первичная гиперхолестеринемия (типа IIa, в том числе гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия) или смешанная дислипидемия (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (таких как физические упражнения, снижение массы тела) недостаточны.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим гиполипидемическим средствам лечения (например афереза ЛПНП) или

в случаях, когда такие виды лечения неуместны.

### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений.*

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

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к розувастатину или любому из вспомогательных веществ;
- активное заболевание печени, в том числе стойкое повышение сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любое повышение трансаминаз в сыворотке крови, что в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- период беременности и кормления грудью;
- женщинам репродуктивного возраста, не применяющим соответствующие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии / рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек средней тяжести (клиренс креатинина <60 мл / мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибраторами;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови;
- принадлежность пациентов к монголоидной расе;
- одновременное применение фибраторов.

### **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 эфлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

## *Циклоспорин.*

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина было в среднем в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Розувастатин противопоказан пациентам, которые уже получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на плазменную концентрацию циклоспорина.

## *Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты.*

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к двукратному повышению Сmax и AUC розувастатина. Учитывая данные специальных исследований, фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратором не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибратор, другие фибраторы и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (> или уровне 1 г / сут) повышают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, потому что они способны приводить к миопатии и при применении отдельно. Доза розувастатина 40 мг противопоказана при одновременном применении фибраторов. Лечение розувастатином в таких случаях следует также начинать с дозы 5 мг.

## *Эзетимиб.*

Одновременное применение розувастатина и эзетимиба у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза. Нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибой, что может привести к побочным эффектам.

## *Ингибиторы протеазы.*

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно повышать экспозиции розувастатина.

Известно, что в ходе фармакологического исследования 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.

Одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы атазанавир / ритонавир (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира), сопровождалось повышением AUC и C<sub>max</sub> розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы розувастатина, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

#### *Антацидные препараты.*

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, снижает концентрации розувастатина примерно на 50%. Этот эффект был менее выраженным в случае применения антацидных средств через 2:00 после приема розувастатина. Клиническое значение этого взаимодействия не изучались.

#### *Эритромицин.*

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC (0-t) розувастатина на 20%, а C<sub>max</sub> - на 30%. Такое взаимодействие может быть вызвано повышением перистальтики кишечника вследствие действия эритромицина.

#### *Ферменты цитохрома P450.*

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется но не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Поэтому взаимодействия между препаратами, связанный с метаболизмом, опосредованным цитохромом 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 экспозиции розувастатина дозу розувастатина нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение розувастатина следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина 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 гемифиброзилом доза розувастатина составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир / атазанавир - 10 мг (увеличение в 3,1 раза). При одновременном применении с циклоспорином - 5 мг (увеличение в 7,1 раза).

#### *Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина*

(AUC; в порядке уменьшения величины)

Режим дозировки лекарственного средства, который взаимодействует	Режим дозировки розувастатина	Изменения розувастатина
Циклоспорин от 75 мг два раза в сутки до 200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Регоррафениб 160 мг, 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг, одноразовая доза	↑ 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг, 1 раз в сутки	10 мг, одноразовая доза	↑ 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг		
Ритонавир 100 мг, 1 раз в сутки/дасабувир 400 мг два раза в сутки, 14 дней	5 мг, одноразовая доза	↑ 2,6 раза

Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг, 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг, 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг, одноразовая доза	↑ 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↑ 1,9 раза
Элтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 1,4 раза
Пронедарон 400 мг два раза в сутки	неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 1,4 раза *
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза *
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↔

Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, одноразовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↓ 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг, одноразовая доза	↓ 47 %

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

Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений - ↔, уменьшение - ↓.

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

Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства.

#### *Антагонисты витамина K.*

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало лечения розувастатином или постепенное повышение его дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или других непрямых антикоагулянтов), может привести к повышению международного нормализованного отношения (МНО). После отмены розувастатина или снижение дозы МНО может снизиться. В таких случаях желательно соответствующим образом контролировать МНО.

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

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрadiола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение плазменных уровней следует учитывать при

подборе дозы пероральных контрацептивов. Нет данных о фармакокинетике препаратов у пациентов, которые одновременно принимают розувастатин и ГЗТ, поэтому возможность взаимодействия исключать нельзя. Однако такая комбинация широко применялась женщинам в ходе клинических исследований и переносилась хорошо.

### *Другие лекарственные средства.*

Учитывая данные специальных исследований, клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

### *Дети.*

Известно, что исследования взаимодействия проводили только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна.

## **Особенности применения**

### *Влияние на почки.*

Известно, что у пациентов, принимавших розувастатин в высоких дозах, особенно 40 мг, отмечались случаи протеинурии (определенной по «тестам полоски»), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или прерывистой. Протеинурия не говорила об остром или прогрессирующем заболевании почек. Нежелательные явления со стороны почек отмечались чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, функцию почек следует проверять регулярно.

### *Влияние на скелетную мускулатуру.*

Поражение скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко - рабдомиолиз, наблюдались у пациентов при применении любых доз розувастатина, особенно при дозах > 20 мг. При применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в редких случаях сообщалось о развитии рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением розувастатина, случались чаще при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии, клинически проявляется стойкой пароксизмальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В

этом случае могут потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

### *Определение уровня КФК.*

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

### *Перед началом лечения.*

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

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибраратами;
- 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»);
- одновременное применение фибраторов.

У таких пациентов нужно сравнить риск и возможную пользу при применении препарата также рекомендован клинический мониторинг. Не следует начинать лечение в случае значительно повышенных начальных уровней КФК ( $> 5 \times$  ВГН).

### *В период лечения.*

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о невыясненной мышечной болт, мышечной слабости или судорогах неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры.

У таких пациентов следует определить уровни КФК. Следует прекратить лечение, если уровень КФК значительно повышен ( $> 5 \times \text{ВГН}$ ) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают дискомфорт в повседневной жизни (даже если уровни КФК  $\leq 5 \times \text{ВМН}$ ).

Если симптомы проходят и уровень КФК возвращается к норме, розувастатин или альтернативный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы можно попробовать применить снова, но в минимальных дозах и под тщательным наблюдением.

Регулярный контроль уровня КФК у пациентов без вышеуказанных симптомов не нужен.

Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротизирующих миопатиях (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином.

Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышение уровня КФК в сыворотке крови, который сохраняется даже после отмены статинов.

Известно, что в ходе клинических исследований у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующие препараты, усиленного воздействия на скелетную мускулатуру не отмечали.

Однако повышенная частота случаев миозита и миопатии наблюдалась у пациентов, применяющих другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы с производными фиброевой кислоты, в том числе гемифиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками.

Гемифиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому розувастатин не рекомендуется применять в комбинации с гемифиброзилом. Благотворное влияние дальнейших изменений уровня липидов при одновременном применении розувастатина с фибраратами или ниацином нужно сравнить с потенциальными рисками при применении такой комбинации.

Одновременное применение розувастатина в дозе 40 мг и фибраратов противопоказано (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными

средствами и другие виды взаимодействий» и «Противопоказания»).

Розувастатин не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, способствующими развитию миопатии или которые повышают риск развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (такими как сепсис, артериальная гипотензия, значительное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судороги).

#### *Влияние на печень.*

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

Биохимические показатели функции печени рекомендуется проверить перед началом применения препарата и через 3 месяца лечения. Если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем втрое превышает верхнюю границу нормы, применение розувастина следует прекратить или уменьшить дозу. О серьезных нарушениях функции печени (преимущественно повышение уровня печеночных трансаминаз) в постмаркетинговый период сообщалось чаще при применении дозы 40 мг.

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

В клинической практике редко сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастин. Если на фоне лечения розувастином 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.*

Известно, что в ходе исследований фармакокинетики наблюдался рост системной экспозиции у пациентов монголоидной расы по сравнению с европейцами примерно вдвое. Для таких пациентов необходима коррекция дозы розувастина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»). Для пациентов азиатской расы начальная доза розувастина должна составлять 5 мг. Повышенная концентрация розувастина в плазме крови была замечена в азиатских пациентов (см. Раздел «Фармакокинетика»). Следует принять во

внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируется адекватно дозами до 20 мг.

#### *Ингибиторы протеазы.*

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

#### *Интерстициальное заболевание легких.*

При применении некоторых статинов, особенно при длительном лечении, сообщалось об исключительных случаях интерстициальной болезни легких (см. Раздел «Побочные реакции»). Если подозревается, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких (одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка)), применение 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 в соответствии с национальными инструкциями.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост НbA1с 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.

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

### *Дети.*

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннеру в возрасте от 10 до 17 лет, принимавших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. За указанный период исследуемого лечения нет никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было. Существующие данные клинических исследований применения препарата у детей ограничены и долговременные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

У детей, принимавших розувастатин, повышение уровня КФК > 10 раз выше ВНМ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению со взрослыми. (см. Раздел «Побочные реакции»).

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

Исследование влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводили. Однако учитывая фармакодинамические свойства, маловероятно, что розувастатин влияет 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**

Розувастатин противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста во время приема розувастатина необходимо применять надлежащие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибиции ГМГ-КоА-редуктазы превышает возможную пользу от применения препарата в период беременности. Если пациентка беременеет в период применения 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 розувастатином, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении препарата в грудное молоко нет.

### **Способ применения и дозы**

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную холестеринопонижающую диету, которой следует придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, принимая во внимание текущие рекомендации.

*Клипас можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.*

Таблетку не следует разжевывать, но можно делить. Запивать водой.

#### *Лечение гиперхолестеринемии.*

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и для пациентов, которые до этого применяли другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Подбирая начальную дозу следует учитывать индивидуальный уровень содержания холестерина у пациентов и возможный сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития побочных реакций (см. далее). В случае необходимости через 4 недели дозу можно увеличить.

Поскольку в случае применения дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах, титровать дозу до максимального уровня 40 мг следует только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата из-за дозы 20 мг, и которые должны находиться под регулярным наблюдением.

В начале применения дозы 40 мг рекомендован надзор специалиста.

#### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений.*

Известно, что во время исследования снижение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза составляла 20 мг. Пациентам с гиперхолестеринемией необходимо проводить стандартное определение уровня липидов и придерживаться рекомендаций относительно дозирования для лечения гиперхолестеринемии.

*Применение у пациентов пожилого возраста.*

Рекомендованная начальная доза для пациентов старше 70 лет составляет 5 мг. Другая коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

*Дозирование для пациентов с нарушением функции почек.*

Для пациентов с легкой и умеренной нарушением функции почек нет необходимости в коррекции дозы. Рекомендованная начальная доза для пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (клиренс креатинина <60 мл / мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с нарушением функции почек средней тяжести. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек применение препарата Кливас противопоказано в любых дозах.

*Дозирование для пациентов с нарушением функции печени.*

Не наблюдалось роста системной экспозиции розувастатина у пациентов с 7 баллами или меньше по шкале Чайлд-Пью. Однако усиление системной экспозиции было отмечено у пациентов, состояние которых оценивалось в 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью. Таким пациентам следует проводить оценку функции почек. Опыт применения препарата пациентам, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Кливас противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии.

*Раса.*

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция розувастатина. Рекомендованная начальная доза для таких пациентов составляет 5 мг. Применение дозы 40 мг противопоказано. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

*Дозирование для пациентов со склонностью к развитию миопатии.*

Рекомендованная начальная доза для пациентов со склонностью к развитию миопатии составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

*Генетический полиморфизм.*

Определенные типы генетического полиморфизма могут приводить к повышению экспозиции розувастатина. Пациентам с известным наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять меньшую дозу препарата.

### *Одновременное применение.*

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении розувастатина с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме крови вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавир и / или типранавиром (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)).

По возможности следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и, в случае необходимости, временно прервать терапию препаратом Кливас. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с препаратом Кливас избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу препарата (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Дети**

Применение препарата у детей должен назначать только специалист.

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

Начальная суточная доза для детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат обычно следует принимать перорально в дозах от 5 мг до 20 мг 1 раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальным ответом ребенка на лечение и переносимость препарата, следя рекомендациям по лечению детей. Перед началом терапии розувастатином детям следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую пациенты должны соблюдать и во время лечения. Известно, что безопасность и эффективность лекарственного средства в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовали.

### *Дети до 10 лет.*

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен. Поэтому розувастатин не рекомендуется применять детям до 10 лет.

## **Передозировка**

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

## **Побочные реакции**

Побочные реакции, которые наблюдаются при применении розувастатина, обычно легкие и временные.

Побочные реакции приведены ниже в соответствии с частотой возникновения: часто ( $\geq 1/100, <1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, <1/100$ ) редко ( $\geq 1/10000, <1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко - тромбоцитопения.

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

*Эндокринные нарушения:* часто - сахарный диабет<sup>1</sup>.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение очень редко - полиневропатия, потеря памяти; частота неизвестна - периферическая невропатия, нарушения сна, в том числе бессонница иочные кошмары.

*Психические расстройства:* частота неизвестна - депрессия.

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

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто - запор, тошнота, боль в животе редко - панкреатит частота неизвестна - диарея.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - повышение уровня печеночных трансаминаз; очень редко - желтуха, гепатит.

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

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто - миалгия; редко - миопатия (в том числе миозит) и рабдомиолиз, люпусоподобный синдром, разрыв мышц; очень редко - артрапатия частота неизвестна - нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Со стороны почек:* редко - гематурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* редко - гинекомастия.

*Общее состояние:* часто - астения частота неизвестна - отек.

<sup>1</sup> 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 в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота нежелательных реакций зависит от дозы.

#### *Влияние на почки.*

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдались случаи протеинурии, преимущественно канальцевого происхождения (определенной по «тестам полоски»).

Изменения содержания белка в моче от отсутствия или следов до значения ++ или более зарегистрированы в некоторых временных точках в <1% пациентов, принимавших розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов при применении дозы 40 мг.

Незначительное увеличение частоты случаев повышения белка в моче от отсутствия или следов до значения + наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев выраженность протеинурии уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении применения розувастатина.

Учитывая имеющиеся данные клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия наблюдалась у пациентов, принимавших розувастатин и известные данные клинических исследований свидетельствуют о ее низкой частоте.

#### *Влияние на скелетную мускулатуру.*

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

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

#### *Влияние на печень.*

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным.

При применении розувастатина также отмечалось повышение уровней HbA1c.

При применении некоторых статинов сообщалось о таких побочных явлениях:

расстройства половой функции; отдельные случаи интерстициального заболевания легких, особенно в случае длительной терапии (см. раздел «Особенности применения»).

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (преимущественно повышенный уровень трансаминаз) была выше при применении дозы 40 мг.

Известно, что в процессе клинического применения розувастатина идентифицировано такую нежелательную реакцию как летальная и 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 розувастатина.

Изредка при клиническом применении сообщалось о нарушении когнитивных функций (например ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов.

О таких когнитивных проблемах сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно имеют легкий характер и проходят после отмены статинов, а также имеют разное время до появления

симптомов (от одного до нескольких лет) и до их исчезновения (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 по сравнению со взрослыми (см. Раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей был подобным таковому у взрослых.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 9 блистеров в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «Фарма Старт».

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

Украина, 03124, г. Киев, бульвар Вацлава Гавела, 8.

### **Источник инструкции**

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