

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 20 мг розувастатина (в виде кальция розувастатина);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

*пленочная оболочка:* метакрилатный сополимер, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), лактоза.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белого цвета круглые, покрытые пленочной оболочкой таблетки со скошенным краем.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ С10А А07.

## **Фармакодинамика**

Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и увеличивает концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Он также значительно снижает концентрацию аполипопротеина В, холестерина липопротеидов невысокой плотности (ЛПНВЩ), холестерина ЛПОНП, триглицеридов ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I. Препарат Роксера® также уменьшает соотношение холестерина ЛПНП/ХС ЛПВП, общего холестерина / холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНВЩ/холестерина ЛПВП, а также аполипопротеина В/аполипопротеина А-I.

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения, а 90% максимального эффекта лечения достигается через 2 недели.

Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и поддерживается в течение лечения.

## **Фармакокинетика**

## *Абсорбция*

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

## *Распределение*

Розувастатин экстенсивно превращается в печени, которая является первичным центром синтеза холестерина и клиренса холестерина ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Примерно 90% розувастатина связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином.

## *Метаболизм*

Розувастатин проходит ограниченный метаболизм (примерно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с применением гепатоцитов человека указывают на то, что розувастатин подвергается только минимальному метаболизму на основе 450 и этот метаболизм не является клинически важным. CYP2C9 был основным изоферментом, принимавший участие в метаболизме, с 2C19, 3A4 и 2D6, которые были вовлечены в меньшей степени. Основными определенными метаболитами являются метаболиты N-дезметил и лактона. Метаболит N-дезметил приблизительно на 50% менее активным, чем розувастатин, форма лактона считается клинически неактивной. Розувастатин имеет более 90% ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, циркулирующей в общем кровообращения.

## *Вывод*

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с фекалиями (состоит из абсорбированной и неадсорбированного активного вещества), а остаток выводится с мочой. Примерно 5% выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения составляет около 20 часов. Период полувыведения не увеличивается при высокой дозировке. Геометрически средний клиренс из плазмы крови составляет около 50 литров/час (коэффициент вариации 21,7%). Как и с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, захват печенью розувастатина привлекает мембранный транспортер OATP-C. Этот транспортер является важным для вывода розувастатина из печени.

## *Линейность*

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально увеличению дозы. Нет никакой изменения по фармакокинетическим параметрам после многократного ежедневного применения.

## *Группы пациентов*

### *Раса*

Фармакокинетические исследования демонстрируют повышение примерно в 2 раза AUC и максимальной концентрации розувастатина у пациентов - представителей народов Азии (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы; у индусов наблюдается увеличение примерно в 1,3 раза средних значений AUC и максимальная концентрация. Фармакокинетический анализ группы пациентов не обнаружил ни одной клинически значимой разницы в фармакокинетике между представителями европеоидной и негроидной расы.

### *Почечная недостаточность*

Во время исследования с участием пациентов с различной степенью нарушения функции почек легкое или умеренное заболевания почек не повлияло на концентрацию розувастатина или метаболита N-дезметил в плазме крови. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация в плазме крови увеличилась в 3 раза, а концентрация метаболита N-дезметил сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев - в 9 раз. Концентрации розувастатина в плазме крови в стабильном состоянии у пациентов, которые проходят сеансы гемодиализа, были примерно на 50% больше, чем у здоровых добровольцев.

### *Печеночная недостаточность*

Во время исследования с участием пациентов с разной степенью нарушения функции печени не было ни одного доказательства повышения экспозиции к розувастатина у пациентов с показателями 7 и меньше по классификации Чайлд-Пью. Однако повышенная системная экспозиция минимум в 2 раза наблюдалась

у двух пациентов с показателями 8 и 9 по классификации Чайлд-Пью.

## **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 липидоснижающих средств лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение является неуместным.

### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

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

## **Противопоказания**

*Дозы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг противопоказаны:*

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатину или к любому неактивному ингредиенту;
- пациентам с заболеванием печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии, стойкое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови и уровня любой трансаминазы в сыворотке более чем в 3 раза более верхнюю границу нормы;
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, попутно принимают циклоспорин;
- пациентам с уже существующими факторами для миотоксичных осложнений;

- в период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, которые не используют соответствующие средства контрацепции;
- детям до 10 лет.

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

Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая OATP1B1, что обеспечивает печеночный транспорт, и эффлюксного переносчика BCRP. Одновременное введение Роксери® с лекарственными средствами - ингибиторами этих транспортных белков может вызвать повышение концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии.

Когда необходимо применять Роксеру® вместе с другими лекарственными средствами, повышающими экспозицию розувастатина, дозы Роксера® следует корректировать. Следует начинать с дозы 5 мг один раз в сутки, если ожидается рост экспозиции (AUC) приблизительно в 2 раза или больше. Максимальная суточная доза Роксера® должна быть скорректирована таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала концентрацию, отмечается тогда, когда прием суточной дозы 40 мг Роксери® происходит при отсутствии взаимодействия лекарственными средствами. Например, доза 5 мг Роксери® при одновременном применении с циклоспорином (увеличение экспозиции в 7,1 раза), доза 10 мг Роксери® при одновременном применении с комбинацией ритонавир/атаназавир (увеличение в 3,1 раза), и доза 20 мг Роксери® при одновременном применении с гемфиброзилем (увеличение в 1,9 раза).

### *Антациды*

Одновременное введение розувастатина с суспензией антацидов, содержащих алюминий и магния гидроксид, приводит к уменьшению концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект уменьшался, когда антацид принимали за 2 часа после розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

### *Фенофибраты, производные фибровой кислоты*

Хотя не наблюдалось никакой фармакокинетического взаимодействия между розувастатином и фенофибратом, может иметь место фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат и другие фибровые кислоты,

включая никотиновую кислоту, могут повышать риск миопатии при одновременном введении с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы.

### *Циклоспорин*

В период одновременного применения препарата Роксера® и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, что наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 2). Роксера® противопоказана пациентам, которые одновременно получают циклоспорин (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

### *Антагонисты витамина К*

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, начало лечения Роксерой® или постепенное повышение ее дозы у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (например варфарин или других непрямых антикоагулянтов), может привести к повышению международного нормализованного соотношения (МЧС). После отмены Роксеры® или уменьшения дозы МЧС может уменьшиться. В таких случаях желательно соответствующим образом контролировать МЧС. У пациентов, принимающих антагонисты витамина К, рекомендуется контролировать МЧС как в начале лечения Роксерой®, так и после прекращения или при последующем изменении ее дозировку.

### *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 препарата Роксера® и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции

дозы препарата Роксера® , исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмами », таблицу 2).

### *Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты*

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

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, значительного фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты 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 Роксеры® 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов.

Лечение Роксерою® в таких случаях следует также начинать с дозы 5 мг.

### *Эзетимиб*

Одновременное применение препарата Роксера® 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 Роксера® и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Эритромицин*

Одновременное применение Роксеы® 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 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).

Таблица 2

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

Режим дозирования лекарственного средства, которое 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
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 3,1 раза
Симепривир 150 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 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, одноразовая доза	↑ 1,9 раза

Элтромбопак 75 мг один 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 один 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
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Неизвестно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↑ 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, одноразовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, одноразовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, одноразовая доза	↔

Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, одноразовая доза	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, одноразовая доза	↓ 20 %
Байкалин 50 мг три 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, представленные в виде % изменения, представляют собой % разницу в отношении показателей при применении розувастатина отдельно.

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

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

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

Одновременное применение Роксера® и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Повышение плазменных уровней следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Нет данных о фармакокинетике препаратов у пациентов, которые одновременно принимают Роксеру® и ГЗТ, поэтому возможность взаимодействия исключать нельзя. Однако такую комбинацию широко применяли женщинам в клинических исследованиях, и она переносилась хорошо.

### *Другие лекарственные средства*

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

В клинических исследованиях Роксеру® сопутствующее применяли с антигипертензивными, гипогликемическими средствами и гормонозаместительной терапии. Эти исследования не показали никаких доказательств клинически значимых нежелательных взаимодействий.

### *Фузидиевая кислота*

Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может повышаться за счет сопутствующего системного применения фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический), пока неизвестно. Были сообщения о рабдомиолиз (включая летальные исходы) у пациентов, которые получали эту комбинацию. Если системное лечение фузидиевая кислота является необходимым, то применение розувастатина должно быть прекращено в течение всего периода лечения фузидиевая кислота.

### *Лопинавир/ритонавир*

В фармакологическом исследовании одновременное применение Роксера® 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 в соответствии. Взаимодействие между Роксерою® и другими ингибиторами протеазы не изучались.

### *Дети*

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

## **Особенности применения**

### *Влияние на почки*

У пациентов, получавших Роксера® в высоких дозах, особенно 40 мг, отмечалось случаи протеинурии (определенной по «тестом полоски»), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или непродолжительной. Протеинурия не говорило об остром или прогрессирующее заболевание почек. Нежелательные явления со стороны почек в постмаркетинговый период отмечали чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих препарат в дозе 30 или 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 всех доз Роксери®, особенно при дозах более 20 мг. При применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы очень редко сообщалось о случаях развития рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением Роксера®, в постмаркетинговый период случались чаще при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, клинически проявляются стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае может потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

### *Определение уровня КФК*

Уровне КФК не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения КФК, которые могут мешать интерпретации результатов. Если начальные уровни креатин-фосфокиназы значительно повышены ( $> 5$ х верхней границы нормы), в течение 5-7 дней необходимо сделать дополнительный подтверждение анализ. Если результат повторного анализа подтверждает начальный уровень  $> 5$  х верхней границы нормы, начинать лечение не следует.

## *Перед лечением*

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

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или фибратами;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст >70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови;
- одновременное применение фибратов.

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 x ВГН).

## *В период лечения*

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о необъяснимой мышечной боли, мышечную слабость или судороги, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры. У таких пациентов следует определить уровни КФК. Следует прекратить лечение, если уровень КФК значительно повышены (> 5xВМН) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают дискомфорт в повседневной жизни (даже если уровни КФК ≤ 5 x ВМН). Если симптомы проходят и уровень КФК возвращается к норме, Роксеру® или альтернативный ингибитор ГМГ-КоА можно попробовать применить снова, но в минимальных дозах и под тщательным наблюдением. Регулярный контроль уровня КФК у пациентов без вышеуказанных симптомов нужен.

В клинических исследованиях у небольшого количества пациентов, которые применяли Роксера® 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

гемфиброзил, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск развития миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, поэтому Роксеру® не рекомендуется применять в сочетании с гемфиброзилем. Благотворное влияние дальнейших изменений уровня липидов при одновременном применении Роксери® с фибратами или ниацином нужно сравнить с потенциальными рисками при применении такой комбинации. Одновременное применение Роксери® в дозе 30 или 40 мг и фибратов противопоказано.

Роксеру® не следует совмещать вместе с системным применением фузидиевой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. Для пациентов, для которых использование системной фузидиевой кислоты считается необходимым, лечение статинами необходимо прекратить в течение всего периода лечения фузидиевой кислотой. Были сообщения о случаях рабдомиолиза (включая летальные исходы) у пациентов, получавших фузидиевую кислоту и статины в комбинации. Пациент должен немедленно обратиться к врачу, если он чувствует симптомы, такие как мышечная слабость, боль или вялость.

Терапия статинами может быть повторно проведена через 7 дней после последней дозы фузидиевой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидиевой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного назначения Роксери® и фузидиевой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Роксеру® следует с осторожностью применять пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии, таких как почечная недостаточность, пожилой возраст, гипотиреоз, или в ситуациях, когда может увеличиться концентрация в плазме крови.

Роксеру® не следует применять для пациентов с острыми, серьезными состояниями, способствующих развитию миопатии или повышают риск развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (такими как сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судороги) .

*Влияние на печень*

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

Функцию 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 Роксери® следует прекратить. 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 Роксери®.

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 Роксера® развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, немедленно следует прекратить прием препарата. Если другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение препаратом Роксера®.

## Раса

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

Для таких пациентов необходима коррекция дозы препарата Роксера® (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). Для пациентов монголоидной расы начальная доза Роксери® должна быть 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена в азиатских пациентах (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 розувастатину 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 Роксера® у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Роксеры® для пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Роксеры® не скорректирована (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Непереносимость лактозы*

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

### *Интерстициальное заболевание легких*

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

### *Сахарный диабет*

Некоторые факты свидетельствуют, что статины 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 установками.

В исследованиях зарегистрировано 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 HbA1c и уровня глюкозы в сыворотке крови. В некоторых случаях эти показатели могут превышать предельное значение для диагностики сахарного диабета, прежде всего у пациентов с высоким риском развития диабета.

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

#### *Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет*

Влияние розувастатина на линейный рост (рост), массу тела, ИМТ (индекс массы тела) и развитие вторичных половых признаков по шкале Таннера в возрасте 10-17 лет оценивался только в течение одного года. После 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было (см. раздел «Фармакологические»). Опыт клинических исследований применения препарата у детей и подростков ограничен, и долгосрочные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

В клиническом исследовании у детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10 раз выше ВНМ и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще по сравнению с таковыми у взрослых (см. Раздел «Побочные реакции »).

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

Не проводили исследований по определению влияния розувастатина на способность управлять автомобилем и другими механизмами. На основе фармакодинамических свойств розувастатина вероятность такого влияния незначительна. Однако при управлении автомобилем и другими механическими средствами следует учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

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

Безопасность применения Роксеры® в период беременности и кормления грудью не изучали.

Роксера® противопоказана в период беременности или кормления грудью.

Женщинам репродуктивного возраста во время приема Роксера® следует применять соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина существенно важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования 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 препаратом Роксера®, 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 следует придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, применяя действующие согласованные рекомендации.

Роксеру® можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Таблетку не следует разжевывать или дробить. Таблетку глотать целиком, запивая 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 холестерина у пациентов и будущий сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития побочных реакций (см. Далее). При необходимости через 4 недели дозу можно увеличить до следующей. Поскольку в случае применения дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах, титровать дозу до 30 мг до 40 мг следует только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском (в частности у лиц с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата за дозы 20 мг и которые должны находиться под регулярным наблюдением. В начале применения дозы 30 мг или 40 мг рекомендовано наблюдение специалиста.

## *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

В исследовании снижения риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза составляла 20 мг. Пациентам с гиперхолестеринемией необходимо проводить стандартное определение уровня липидов и соблюдать рекомендации по дозировке для лечения гиперхолестеринемии.

## *Применение у пациентов пожилого возраста*

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

## *Применение детям*

Обычная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5-20 мг 1 раз в сутки перорально. Для достижения терапевтического эффекта дозу необходимо должным образом титровать. Безопасность и эффективность доз, превышающих 20 мг, в этой популяции не изучали.

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

Для пациентов с легким и умеренным 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 30 мг и 40 мг противопоказана пациентам с нарушением функции почек средней тяжести. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек применение Роксери® противопоказано в любых дозах.

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

Не наблюдалось роста системной экспозиции розувастатина у пациентов с 7 баллами 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 у пациентов с показателем 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Роксера® противопоказана пациентам с заболеваниями печени в активной стадии. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени наблюдалось повышение экспозиции розувастатина, поэтому им применять Роксеру® в дозе выше 10 мг следует с осторожностью.

### *Раса*

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция препарата. Рекомендованная начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Применение дозы 40 мг таким пациентам противопоказано. Максимально 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. Максимально суточная доза составляет 20 мг.

## *Генетический полиморфизм*

Генотипы SLCO1B1 (OATP1B1) с.521СС и ABCG2 (BCRP) с.421АА по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521ТТ и ABCG2 с.421СС, ассоциированные с повышением экспозиции (AUC) розувастатина. Для пациентов с генотипами с.521СС или с.421АА максимальная рекомендуемая суточная доза Роксеры® составляет 20 мг.

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при одновременном приеме Роксеры® вместе с определенными лекарственными средствами, способными повышать концентрации розувастатина в плазме крови через взаимодействие с этими транспортными белками (например, циклоспорин и некоторые ингибиторы протеазы, включая комбинации ритонавира с атаназавиром, лопинавира и/или типранавиром). При возможности необходимо рассмотреть альтернативное лечение и, если необходимо, временно прекратить лечение Роксерой®. В ситуациях, когда одновременного введения этих лекарственных средств вместе с Роксерой® избежать невозможно, надо взвешивать все преимущества и риски сопутствующего лечения и тщательно подбирать дозу Роксеры.

## **Дети**

Не рекомендуется применение Роксеры® детям до 10 лет.

Влияние розувастатина на линейный рост (рост), массу тела, ИМТ (индекс массы тела) и развитие вторичных половых признаков по шкале Таннера в возрасте 10-17 лет оценивался только в течение одного года. После 52 недель применения исследуемого препарата какого-либо влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое развитие обнаружено не было.

## **Передозировка**

Специфического лечения в случае передозировки нет. Лечение симптоматическое. В случае необходимости принимать поддерживающую терапию. Следует проверить уровне КФК и провести тест на функциональность печени. Маловероятна польза от проведения гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции, наблюдаемые при применении Роксеры®, обычно слабые и преходящие.

*Со стороны иммунной системы*

Реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек.

*Со стороны эндокринной системы*

Сахарный диабет<sup>1,2</sup>.

*Со стороны нервной системы*

Головная боль, головокружение.

*Со стороны пищеварительной системы*

Запор, тошнота, боль в животе, панкреатит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Зуд, сыпь и крапивница.

*Со стороны костно-мышечной системы соединительной ткани и костей*

Миалгия, миопатия (в том числе миозит) и рабдомиолиз.

*Общее состояние*

Астения.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, частота нежелательных реакций зависит от дозы.

<sup>1</sup> Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышение уровня триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

2 Согласно результатам исследования JUPITER (общая частота сообщений при применении розувастатина - 2,8%; плацебо - 2,3%) прежде всего у пациентов, уже имеющих высокий риск развития сахарного диабета.

### *Влияние на почки*

У пациентов, получавших Роксеру®, наблюдались случаи протеинурии, преимущественно канальцевого происхождения (определенной по «тесту полоске»). Изменения содержания белка в моче от отсутствия или следов до ++ или больше зарегистрированы через некоторое время в <1% пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов при применении дозы 40 мг. Незначительное увеличение частоты случаев повышения белка в моче от отсутствия или следов до + наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев выраженность протеинурии уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении применения препарата. Просмотр данных клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не обнаружил причинной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия наблюдалась у пациентов, получавших Роксера® и данные клинических исследований свидетельствуют о ее низкую частоту.

### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Со стороны 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 Роксери®, особенно при применении доз > 20 мг. О редких случаях рабдомиолиза, иногда были ассоциированы с почечной недостаточностью, было сообщено при применении розувастатина, а также других статинов.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней КФК (КФК) в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. Если уровни КФК повышенные (> 5 x верхней границы нормы (ВМН)), лечение следует прекратить.

### *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.

### *Влияние на лабораторные показатели*

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозопропорциональный рост уровня печеночных трансаминаз и КФК. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c. У небольшого числа пациентов, получавших Роксера® и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, наблюдались патологические изменения при анализе мочи (тест-полоска свидетельствовала о протеинурии). Обнаружен белок был, как правило, канальцевого согласования. В большинстве случаев протеинурия становится меньше выраженной или исчезает самопроизвольно при продолжении терапии и не говорит об остром или прогрессирующее заболевание почек.

### *Другие эффекты*

В длительных контролируемых клинических исследованиях Роксера® не продемонстрировала вредного влияния на глазные линзы.

У пациентов, лечившихся Роксерою®, не было выявлено нарушений функций коры надпочечников.

### *Постмаркетинговый опыт применения*

*Кроме вышеупомянутого, в постмаркетинговый период применения Роксери® были зарегистрированы следующие явления:*

со стороны нервной системы: полиневропатия, потеря памяти, периферическая невропатия;

со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка;

со стороны пищеварительной системы: диарея;

со стороны пищеварительной системы: желтуха, гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз;

со стороны кожи и подкожной клетчатки: синдром Стивенса-Джонсона;

со стороны костно-мышечной системы: иммуноопосредованных некротизирующая миопатия, артралгия;

со стороны сухожилий, иногда осложненных разрывами: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия;

со стороны почек: гематурия;

общее состояние и нарушения, связанные со способом применения препарата: отек;

со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия;

со стороны крови: тромбоцитопения.

*При применении некоторых статинов сообщалось о таких побочных явлениях:*

- депрессия;
- нарушения сна, в том числе бессонница и ночные кошмары;
- расстройства половой функции;
- отдельные случаи интерстициального заболевания легких, особенно в случае длительной терапии;
- заболевания сухожилий, иногда осложненные их разрывом.

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

В процессе послерегистрационного применения розувастатина идентифицировано такую нежелательную реакцию как летальная и нелетальная печеночная недостаточность. Поскольку об этой реакцию 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, ухудшение

памяти, 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 и подростки от 10 до 17 лет*

Профиль безопасности Роксеры® у детей, подростков и взрослых подобный, хотя в клинических исследованиях у детей и подростков после упражнений или значительных физических нагрузок чаще отмечали повышение КФК > 10xВМН и мышечные симптомы, впоследствии проходили без прерывания лечения. Однако, и для детей, и для взрослых предосторожности при применении Роксеры® одинаковы.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света. Препарат не требует особых температурных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

**Источник инструкции**

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