**Состав**

*действующее вещество:* розувастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 10,68 мг розувастатина цинка (что соответствует 10 мг розувастатина);

*вспомогательные вещества:* лактоза, повидон, кросповидон, магния стеарат, спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк.

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белого или почти белого цвета округлые, немного двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой стилизованной буквы Е с одной стороны и номером 592 - с другой, без или почти без запаха.

**Фармакотерапевтическая группа**

Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А07.

**Фармакодинамика**

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, который регулирует скорость преобразования 3-гидрокси-3-метил-глютарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник холестерина.

Главной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез холестерина.

Розувастатин увеличивает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, увеличивая захват и катаболизм ЛПНП, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП и, в свою очередь, приводит к угнетению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП .

Розувастатин уменьшает повышенное количество холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов, несколько увеличивает количество холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Он уменьшает также количество аполипопротеина В, холестерина неЛПВП, холестерина ЛПОНП, триглицеридов

ЛПОНП и несколько повышает уровень аполипопротеина A-I. Розувастатин уменьшает также соотношение холестерина ЛПНП/ХС ЛПВП, общего холестерина/холестерина ЛПВП, холестерина НЕ ЛПНП/ХС ЛПВП и соотношение аполипопротеина B/аполипопротеина A-I.

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 после начала лечения.

**Фармакокинетика**

Всасывания.

Cmax розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после перорального приема. Биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение.

Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Почти 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм.

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является слабым субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450.

Главным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9.

Ферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 менее активны. Главными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности, направленной на подавление циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы, обеспечивается розувастатином.

Вывод.

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с фекалиями (включая абсорбированный и неабсорбированными розувастатин). Остальные активного вещества выводится с мочой. Почти 5% обнаруживается в моче в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 19 часов. Период полувыведения не изменяется при увеличении дозы. Средний

геометрический клиренс составляет примерно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7%).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина ОАТР-С. Переносчик выполняет важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Линейность. Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. После приема нескольких суточных доз фармакокинетические параметры не изменяются.

Особые группы пациентов.

Возраст и пол не имеют клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

*Этнические группы.* Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у больных монголоидной расы показали увеличение AUC и Cmax примерно вдвое по сравнению с показателями представителей европеоидной расы, проживающих в Европе и Азии.

Влияния генетических факторов и факторов окружающей среды на различия в фармакокинетике не обнаружено. Фармакокинетический анализ различных этнических групп не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике пациентов, представителей европеоидной и монголоидной 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. Равновесная концентрация розувастатина в плазме пациентов, находящихся на гемодиализе, была приблизительно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

*Больные с печеночной недостаточностью.* Среди больных с разной степенью печеночной недостаточности не выявлено увеличения периода полувыведения розувастатина, если балл по шкале Чайлд-Пью не превышал 7 Однако у двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью наблюдалось удлинение периода полувыведения по меньшей мере вдвое.

Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

**Показания**

*Лечение гиперхолестеринемии*

Взрослым, подросткам и детям старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией (типа IИb) 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 значительным сердечно-сосудистым нарушением у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения (см. Раздел «Фармакологические»), в дополнение к коррекции других факторов риска.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- пациентам с активным заболеванием печени, в том числе устойчивыми повышениями сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любыми повышениями трансаминаз в сыворотке крови, втрое превышают верхнюю границу нормы (ВГН);
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение циклоспорина;
- возраст;
- женщинам репродуктивного возраста, не применяют эффективных методов контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам, которые имеют повышенный риск развития миопатии/рабдомиолиза. Такими факторами являются:

- почечная недостаточность средней степени (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;

- наличие наследственных заболеваний мышц в индивидуальном или семейном анамнезе;
- миотоксичность, вызванная другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, которые могут привести к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расы;
- одновременное применение фибратов.

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

*Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин*

*Ингибиторы транспортных белков*

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

*Циклоспорин*

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

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

*Ингибиторы протеазы*

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. Таблицу 2). Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг

атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и Cmax розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение препарата Розулип® и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы препарата Розулип®, 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 средства*

Одновременное применение препарата Розулип® и гемфиброзила приводило к росту AUC и Cmax розувастатина в 2 раза (см. Раздел «Особенности применения»).

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

*Эзетимиб*

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

*Антацидные препараты*

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

*Эритромицин*

Одновременное применение препарата Розулип® и эритромицина снижало AUC розувастатина на

20%, а Cmax - на 30%. Это взаимодействие может быть вызвана усиленной перистальтикой 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).

*Взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина*

При необходимости применения препарата Розулип® с другими лекарственными средствами, способными повышать экспозиции розувастатина, дозу препарата Крестор нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение Розулип® следует начинать с дозы 5 мг один раз в день. Максимальную суточную дозу Розулип® следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг/сут без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза Розулип® 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 уменьшения величины) по опубликованным данным клинических исследований

| **Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует** | **Режим дозирования розувастатина** | **Изменения AUC розувастатина*** |
|---|---|---|
| Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев | 10 мг 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 дважды 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 дважды в сутки, 7 дней | 10 мг один раз в сутки, 7 дней | ↑ 1,5 раза |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг дважды в сутки, 11 дней | 10 мг, одноразовая доза | ↑ 1,4 раза |
| Дронедарон 400 мг дважды в сутки | Не известно | ↑ 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 дважды в сутки, 8 дней | 10 мг, одноразовая доза | ↔ |
| Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней | 40 мг, 7 дней | ↔ |
| Силимарин 140 мг трижды в сутки, 5 дней | 10 мг, одноразовая доза | ↔ |
| Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней | 10 мг, 7 дней | ↔ |
| Рифампин 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 рази в сутки, 7 дней | 80 мг, одноразовая доза | ↓ 20% |
| Байкалин 50 мг трижды в сутки, 14 дней | 20 мг, одноразовая доза | ↓ 47% |

* Данные, указанные 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 препарата Розулип®, в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

*Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства*

*Антагонисты витамина К*

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

*Пероральные контрацептивы/гормонозаместительной терапии (ГЗТ)*

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

*Другие лекарственные средства*

По данным специальных исследований, взаимодействия клинически значимого взаимодействия с дигоксином не ожидается.

*Фузидиевая кислота*

Риск миопатии, в том числе рабдомиолиза, может расти при одновременном применении фузидиевой кислоты со статинами.

*Лопинавир/ритонавир*

В фармакологическом исследовании одновременное применение Розулип® 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 Cmax для розувастатина соответственно. Взаимодействие между Розулипом® и другими ингибиторами протеазы не изучалась.

*Дети*

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

**Особенности применения**

*Влияние на почки*

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

*Влияние на скелетную мускулатуру*

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

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота сообщений о случаях рабдомиолиза, связанного с применением Розулип®, в постмаркетинговый период была выше при дозе 40 мг. Имеются сообщения о редких случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии, клинически проявляется стойкой проксизмальною мышечной слабостью и повышением уровня сывороточной КФК, во время лечения или после прекращения лечения статинами, включая розувастатин. В этом случае может потребоваться дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

*Уровень КФК*

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

*Перед началом лечения*

Розулип®, как и остальные ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к миопатии/рабдомиолиза. К факторам такого риска относятся:

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

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

*В период лечения*

Пациентов следует попросить немедленно сообщать о мышечной боли, слабость или судороги неизвестной этиологии, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов нужно измерять уровни УК. Применение препарата следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены (> 5 х раз выше верхней границы нормы) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни

УК ≤ 5 х ВМН). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию препаратом Крестор или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно контролировать уровень УК в бессимптомные пациентов нет необходимости. Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови, сохраняется даже после отмены статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, принимавших Розулип® 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 гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Розулип® в сочетании с гемфиброзилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении препарата Розулип® в комбинации с фибратами или ниацином нужно тщательно взвешивать по сравнению с потенциальными рисками, связанными с применением таких комбинаций. Доза 40 мг противопоказана при одновременном применении фибратов (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

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

*Влияние на печень*

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

Рекомендуется проводить биохимические показатели функции печени перед началом лечения и через 3 месяца спустя. Применение препарата Розулип® следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке

крови чем втрое превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явления со стороны печени (преимущественно о повышении уровня трансаминаз печени) в пострегистрационный период была выше при применении дозы 40 мг.

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

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

*Раса*

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы препарата Розулип® (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов азиатской расы начальная доза Розулип® должна быть 5 мг. Повышенная концентрация розувастатина в плазме крови была замечена в азиатских пациентов (см.раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируемой адекватно дозами до 20 мг.

*Ингибиторы протеазы*

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

*Непереносимость лактозы*

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

*Интерстициальная болезнь легких*

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

*Сахарный диабет*

Некоторые факты свидетельствуют, что статины повышают уровень глюкозы в крови и в некоторых пациентов, которым грозит высокий риск развития диабета в будущем, могут вызывать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение диабета. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,0 ммоль/л, ИМТ> 30 кг/м2, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с национальными инструкциями.

В исследовании JUPITER зарегистрирована общая частота сахарного диабета составляла 2,8% в группе приема розувастатина и 2,3% - в группе плацебо, преимущественно у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдался рост 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 Розулип® качестве монотерапии не вызывает снижения базовой концентрации кортизола плазмы крови и не влияет на резерв надпочечников. Необходима осторожность при одновременном применении препарата Розулип® и других лекарственных средств, способных снижать уровень или активность эндогенных стероидных гормонов, например кетоконазола, спиронолактона и циметидина.

*Дети*

Оценка линейного роста (рост), массы тела, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по Таннером в возрасте от 10 до 17 лет, принимавших розувастатин, ограничена периодом продолжительностью 1 год. После 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было (см. Раздел «Фармакологические»). Опыт клинических исследований применения препарата у детей и пидликам ограничен, и долговременные 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**

Исследований влияния препарата Розулип® на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводили. Однако, учитывая фармакодинамические свойства препарата, маловероятно, что Розулип® оказывать влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружение период лечения.

**Применение в период беременности или кормления грудью**

Розулип® противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Женщинам, репродуктивного возраста следует использовать надлежащие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина играют существенную роль в развитии плода, потенциальный риск от угнетения ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата в период беременности. Данные исследований на животных по токсического воздействия на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса проникает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать

серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом Розулип®, 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 холестеринознижувальну диету, которой следует придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели терапии и эффективности лечения, соблюдая действующих согласованных рекомендаций.

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

Таблетку не следует разжевывать или измельчать. 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 начальной дозы следует учитывать индивидуальный уровень холестерина у пациентов и будущий 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 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 40 мг рекомендовано наблюдение специалиста.

*Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

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 соблюдать рекомендации по дозировке 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 Розулип® противопоказано в любых дозах.

*Дозирование для пациентов с нарушением функции печени*

Не наблюдалось роста системной экспозиции розувастатина у пациентов с показателем 7 баллов 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 с показателем 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Розулип® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени наблюдалось повышение экспозиции розувастатина, поэтому им применять Розулип® 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. 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*

Генотипы SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC ассоциированные с повышением

экспозиции (AUC) розувастатина. Для пациентов с генотипами c.521CC или c.421AA максимальная рекомендуемая суточная доза розувастатина 20 мг.

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

**Дети**

Применение препарата у детей должен проводить только специалист.

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

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

Таблетки по 40 мг не применять детям.

*Дети до 10 лет*

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен применением препарата небольшом количестве пациентов (в возрасте от 8 до 10 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Таким образом, 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**

Нежелательные явления, отмечаются при применении Розулип®, обычно легкие и временные.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

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

*Эндокринные расстройства:* сахарный диабет1.

*Психические расстройства:* депрессия.

*Со стороны нервной системы*: головная боль, головокружение, полиневропатия, потеря памяти; периферическая невропатия, расстройства сна (в том числе бессонница и ночные кошмары).

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* запор, тошнота, боль в животе, панкреатит, диарея.

*Со стороны пищеварительной системы*: повышение уровня печеночных трансаминаз, желтуха, гепатит.

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

*Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:* миалгия, миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, артралгия, нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, имуноопосе-редкована некротизирующая миопатия.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* гематурия.

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

*Общие нарушения и состояние места введения:* астения, отек.

1 Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак ≥ 5,6 ммоль/л,

ИМТ> 30 кг/м2, повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

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

*Влияние на почки*

Протеинурия, обнаруженная в результате анализа по тест-полосками и преимущественно канальцевого происхождения, наблюдалась у пациентов, получавших Розулип®. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в <1% пациентов в некоторых временных точках в ходе применения препарата в дозе 10 и 20 мг и примерно в 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания от нуля или следов до значения + наблюдались при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения препарата Розулип® отмечены случаи гематурии; по данным клинических исследований частота ее мала.

*Влияние на скелетную мускулатуру*

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

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

*Влияние на печень*

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, отмечалось дозозависимое

повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты:

*Расстройство половой функции.*

Отдельные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении (см. Раздел «Особенности применения»).

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

В процессе послерегистрационного применения препарата Розулип® 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*

Повышение уровня КФК> 10 раз выше верхней границы нормы и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще в 52-недельном клиническом исследовании с участием детей и подростков по сравнению со взрослыми (см. Раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был подобным таковому у взрослых.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС.

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

9900, г. Керменд, ул. Матяш Кирай 65, Венгрия.

1165, г. Будапешт, ул. Бекеньфелди, 118-120, Венгрия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.