

## **Состав**

*действующее вещество:* розувастатин;

1 таблетка содержит розувастатина 10 мг в виде розувастатина кальция;

*вспомогательные вещества:*

*ядро:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, повидон, натрия стеарилфумарат;

*покрытие для таблеток по 10 мг:* спирт поливиниловый частично гидролизованный, титана диоксид (E 171), макрогол 3350, тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E 172), кармоизин (E 122), индиготин (E 132 ).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки 10 мг: светло-розовые или розовые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «N» с одной стороны и тиснением "10" с другой стороны таблетки; без трещин и сколов.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.*

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

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

### *Фармакодинамическое действие.*

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

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректированное среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем)

Таблица 1

Доза	N	ХС-ЛПНП	Загальный ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	apoB	apoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала применения препарата, 90 % максимального эффекта – через 2 недели. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и сохраняется в дальнейшем.

### **Фармакокинетика**

*Всасывания.* Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5:00 после перорального применения. Биодоступность составляет примерно 20%.

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

*Метаболизм.* Розувастатин испытывает незначительного метаболизма (примерно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют, что розувастатин является слабым субстратом для метаболизма на основе ферментов цитохрома P450. Основным задействованным изоферментом является CYP2C9, несколько меньшую роль

играют 2C19, 3A4 и 2D6. Основными определенными метаболитами являются N-десметил- и лактонов метаболиты. N-десметил-метаболит примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактонов метаболит считается клинически неактивным. На розувастатин приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

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

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

#### Особые группы пациентов

**Возраст и пол.** Не наблюдалось клинически значимого влияния возраста или пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была подобна таковой у взрослых добровольцев (см. Раздел «Дети»).

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

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

пациентов, находящихся на гемодиализе, были примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

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

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

*Дети.* 2 фармакокинетические исследования по розувастатина у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет и от 6 до 17 лет (всего 214 пациентов) показали, что экспозиция препарата у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов или ниже. Экспозиция розувастатина по дозе и времени была предсказуема течение двухлетнего периода.

## **Показания**

### *Лечение гиперхолестеринемии*

Взрослым, подросткам и детям старше 10 лет с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa), (за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией (типа IIb) как дополнение к диетотерапии, когда диета или другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, как дополнение к диете и других мер по снижению содержания липидов (например, афереза липопротеинов низкой плотности) или в случаях, когда проведение такой терапии нецелесообразно.

## *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**

- Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- активні захворювання печінки, в тому числі стійкі підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-які підвищення трансаміназ у сироватці, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН);
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- міопатія;
- одночасний прийом циклоспорину;
- період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції.

Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові;
- належність до монголоїдної раси;
- супутнє застосування фібратів (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

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

Влияние сопутствующих препаратов на розувастатин

*Ингибиторы транспортных белков.* Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая OATP1B1, что обеспечивает печеночный транспорт, и ефлюксного переносчика BCRP. Одновременное введение розувастатина с лекарственными средствами - ингибиторами этих транспортных белков может вызвать повышение концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Таблицу 1).

*Циклоспорин.* При одновременном применении розувастатина и циклоспорина значение AUC (площадь под кривой) розувастатина было в среднем в 7 раз выше значения у здоровых добровольцев. Концентрация циклоспорина в плазме крови при этом не менялась. Розувастатин противопоказан пациентам, которые одновременно получают циклоспорин. Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

*Ингибиторы протеазы.* Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, при одновременном приеме ингибиторов протеазы возможно значительный рост показателей влияния розувастатина. Известно, что при одновременном применении розувастатина здоровым добровольцам в дозе 10 мг и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира), наблюдался рост показателя AUC (0-24) розувастатина в состоянии динамического равновесия в разы, а показателя C<sub>max</sub> - в 7 раз. Таким образом, одновременное применение розувастатина в терапии ВИЧ-пациентов, получающих ингибиторы протеазы, не рекомендуется. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы препарата, исходя из ожидаемого роста экспозиции розувастатина.

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства.* Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению значений показателей C<sub>max</sub> и AUC розувастатина в 2 раза.

Исходя из данных специальных исследований, с фенофибратом не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия, однако возможна фармакодинамическая 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. Применение препарата в дозе 40 мг противопоказано при одновременном приеме фибратов. Прием препарата таким пациентам рекомендуется начинать с дозы 5 мг в сутки.

*Эзетимиб.* Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина

в 1,2 раза. Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям.

**Антацидные препараты.** Одновременное введение розувастатина с суспензией антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид, приводит к уменьшению концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект уменьшался, когда антацид принимали за 2:00 после розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалось.

**Эритромицин.** Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к снижению значения AUC (0-t) на 20%, а значение C<sub>max</sub> розувастатина - на 30%. Такое взаимодействие, вероятно, является результатом усиления моторики кишечника, вызванного приемом эритромицина.

**Ферменты системы цитохрома P450.** Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что розувастатин не причиняет ни ингибирующего, ни стимулирующего влияния на изоферменты системы цитохрома P450. К тому же розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором ферментов CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназолом (ингибитором ферментов CYP2A6 и CYP3A4).

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

#### Таблица 1

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

Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменение AUC розувастатина *
Циклоспорин, от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	7,1 раза ↑
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг	1 раз в сутки, 8 дней 10 мг, разовая доза	3,1 раза ↑
Симепривир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг, разовая доза	2,8 раза ↑
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	2,1 раза ↑
Клопидогрел доза нагрузки 300 мг,	дальнейшая доза - 75 мг 1 раз в сутки 20 мг, разовая доза	2 раза ↑
Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	1,9 раза ↑
Елтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая 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, разовая доза	1,4 раза ↑
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	данные отсутствуют	1,4 раза ↑
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, разовая 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, разовая доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, разовая доза	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, разовая доза	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, разовая доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, разовая доза	↔
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней	80 мг, разовая доха	20% ↓
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг, разовая доза	47% ↓

\* Данные, представленные как изменение в "х" 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, в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

### *Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства*

Антагонисты витамина К. Как и в случае применения других препаратов - ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале терапии или при повышении дозы розувастатина у пациентов, которые одновременно получают препараты-антагонисты витамина К (например, варфарин или другие антикоагулянты кумаринового), возможно повышение международного нормализованного отношения (МНО). Отмена терапии с применением розувастатина или снижение дозы могут обеспечить снижение показателя МНО. В таких случаях рекомендуется надлежащий мониторинг показателей МНО как в начале лечения розувастатином, так и после прекращения или при последующем изменении его дозирования.

Пероральные контрацептивы / гормонозаместительной терапии (ГЗТ).

Одновременный прием розувастатина и противозачаточных средств для перорального применения приводит к росту значения AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение концентрации в плазме крови следует учитывать при выборе соответствующей дозы противозачаточного средства для перорального применения.

Фармакокинетические данные по приему розувастатина на фоне гормонозаместительной терапии (ГЗТ) отсутствуют, следовательно, аналогичное воздействие не исключен. Однако подобную комбинацию широко применяли женщинам, включенным в клинических исследований, и она хорошо переносилась.

### Другие лекарственные средства

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

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

*Лопинавир / ритонавир.* В фармакологическом исследовании одновременное применение розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг) у здоровых добровольцев ассоциировалось с примерно двукратным и пятикратным увеличением показателей равновесного AUC (0-24) и максимальной

концентрации для розувастатина соответственно . Взаимодействие между розувастатином и другими ингибиторами протеазы не изучались.

*Фузидиевая кислота.* Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен при одновременном системном применении фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический или как фармакодинамический, так и фармакокинетический) до сих пор неизвестен. Были сообщения о рабдомиолиз (включая редкие летальные случаи) у пациентов, которые применяют эту комбинацию.

Если системное применение фузидиевая кислота необходимо, лечение розувастатином следует прекратить на время применения фузидиевая кислота (см. Раздел «Особенности применения»).

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

## **Особенности применения**

### *Со стороны почек*

Протеинурия канальцевого происхождения, определенная по результатам анализа, наблюдалась при применении розувастатина в высоких дозах, особенно по 40 мг, хотя в большинстве случаев нарушения носили временный и непостоянный характер. Доказано, что протеинурия не является свидетельством развития острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Частота серьезных случаев нарушений со стороны почек возрастает при приеме препарата в дозе 40 мг. При назначении препарата в дозе 40 мг в программу стандартного мониторинга необходимо обязательно включить проверку почечных функций.

### *Со стороны скелетных мышц*

Со стороны скелетных мышц, такие как миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз наблюдались на фоне приема пациентами розувастатина в любых дозах, чаще всего при приеме в дозах > 20 мг. Очень редко сообщалось о случаях рабдомиолиза при комбинированном применении эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Не исключено фармакодинамическая взаимодействие, следовательно, при комбинированном применении препаратов необходима особая осторожность.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота случаев рабдомиолиза на фоне приема розувастатина возрастает при его

применении в дозе 40 мг.

### *Определение уровня КФК*

Определение уровня КФК (УК) не следует проводить после значительных физических нагрузок или при наличии других возможных причин повышения уровня УК, может затруднять интерпретацию полученных результатов. В случае повышения уровня УК до начала терапии ( $> 5 \times \text{ВМН}$ ) повторное определение для проверки полученного результата следует провести через 5-7 дней. Если результаты повторного анализа подтверждают предварительный результат - повышение уровня КК  $> 5 \times \text{ВГН}$ , лечение начинать не следует.

### *До начала терапии*

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, с осторожностью следует применять в терапии пациентов, склонных к миопатии / рабдомиолизу. Факторами риска развития миопатии / рабдомиолиза являются: нарушение функции почек, гипотиреоз, наличие в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц, наличие в анамнезе случаев мышечной токсичности при применении других препаратов-ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, хронический алкоголизм, возраст  $> 70$  лет, ситуации, в которых возможно повышение концентрации препарата в плазме крови, одновременное применение фибратов. При назначении препарата таким пациентам следует тщательно взвесить соотношение риска, обусловленного терапией, и возможной пользы; рекомендован постоянный клинический мониторинг. В случае повышения уровня УК до начала терапии ( $> 5 \times \text{ВМН}$ ) лечение начинать не следует.

### *В период терапии*

Пациентам необходимо рекомендовать немедленно сообщать врачу в случаях появления непонятного боли в мышцах, мышечной слабости или судорог, особенно если такие явления сопровождаются недомоганием или лихорадкой. В таких случаях необходима проверка уровня УК. Терапию следует отменить при значительном повышении уровня УК ( $> 5 \times \text{ВГН}$ ) или при высокой степени тяжести симптомов со стороны мышц, которые являются причиной дискомфорта (даже при уровне УК  $\leq 5 \times \text{ВМН}$ ). После устранения симптомов и возвращение содержания КФК в пределы нормы можно рассмотреть возможность возобновления терапии розувастатином или альтернативными препаратами - ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в самой дозе и при условии надлежащего мониторинга состояния пациента. Постоянный мониторинг уровня УК при отсутствии симптомов не нужен.

Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротической 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 таком случае могут быть необходимы дополнительные нейромышечные и серологические исследования, лечение иммуносупрессивными препаратами.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин и сопутствующие препараты. Однако отмечено повышение частоты случаев миозитов и миопатии у пациентов, получавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, препаратами никотиновой кислоты, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, одновременное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Польза от влияния на снижение уровня липидов при одновременном приеме розувастатина и фибратов или ниацина следует всесторонне взвешивать учитывая потенциальный риск подобного комбинированного применения. Назначение препарата в дозе 40 мг при одновременном приеме фибратов противопоказано.

Розувастатин не следует применять одновременно с препаратами для системного применения, содержащих фузидиевая кислота, и в течение 7 дней после отмены фузидиевая кислота. Пациентам, для которых системное применение фузидиевая кислота является необходимым, следует прекратить прием статинов на этот период. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая редкие летальные случаи) у пациентов, принимавших фузидиевая кислота в комбинации со статинами. Пациентам следует немедленно обратиться к врачу, если они замечают у себя симптомы слабости мышц или при появлении боли в мышцах.

Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, если требуется пролонгированное системное применение фузидиевая кислота, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и фузидиевая кислота следует детально рассматривать в каждом конкретном случае под наблюдением врача.

Розувастатин не следует применять в терапии пациентов в случае серьезных случаев острого состояния, характерного для миопатии, или состояния, провоцирует развитие почечной недостаточности, обусловленной рабдомиолизом (например, при сепсисе, артериальной гипотензии, проведении обширного хирургического вмешательства, травмах, нарушениях обмена веществ, эндокринных нарушениях, нарушениях электролитного баланса высокой степени тяжести или при неконтролируемой эпилепсии).

### *Со стороны печени*

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин следует применять с осторожностью пациентам, которые злоупотребляют алкоголем и / или в анамнезе которых есть заболевания печени.

Рекомендуется проводить анализы для определения функций печени до начала, а также через 3 месяца после начала терапии. Дальнейший прием розувастатина следует отменить или уменьшить дозу препарата в случаях, когда уровень сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных нарушениях со стороны печени (проявлениями которых преимущественно является повышение уровня печеночных трансаминаз) в пострегистрационный период выше на фоне приема препарата в дозе 40 мг.

При наличии у пациента вторичной гиперхолестеринемии вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома основное заболевание следует вылечить до начала терапии розувастатином.

В пострегистрационный период изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения розувастатином развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и / или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить прием препарата. Если других причин не обнаружено, не возобновлять лечение розувастатином.

### *Раса*

В исследованиях фармакокинетики наблюдался рост системной экспозиции и концентрации розувастатина в плазме крови пациентов монголоидной расы по сравнению с европейцами. Для таких пациентов необходима коррекция дозы розувастатина; начальная доза должна быть 5 мг. Следует принять во внимание увеличенную системную экспозицию при лечении пациентов монголоидной расы, у которых гиперхолестеринемия не контролируемой адекватно дозами до

20 мг.

### *Ингибиторы протеазы*

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует обдумать как польза от снижения уровня липидов с помощью 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 препарата у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Интерстициальное заболевание легких*

Имеются сообщения об отдельных случаях развития интерстициального заболевания легких на фоне приема некоторых препаратов из группы статинов, особенно при проведении длительной терапии. Признаками заболевания может быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапию с применением статинов следует отменить.

### *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 руководствами.

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

### *Дети*

Оценка линейного роста (рост), массы тела, 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.

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

### *Непереносимость лактозы*

*Препарат содержит лактозу.* Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушение усвоения глюкозы-галактозы, не следует назначать этот препарат.

*Это лекарственное средство содержит натрий.* Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, применяют натрий-контролируемую диету.

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

Исследования по определению влияния розувастатина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Однако, учитывая фармакодинамические свойства, маловероятно, что розувастатин влияет на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с механизмами



следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

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

Розувастатин противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать соответствующие средства контрацепции.

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

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

## **Способ применения и дозы**

Перед началом лечения пациенту следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться и во время лечения. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от цели терапии и ответа пациента на лечение, руководствуясь рекомендациями текущих общепринятых руководств.

Препарат Розувастатин-Тева можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

Взрослые

### *Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и переведенных на препарат по приему другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития побочных реакций. При необходимости повышать дозу до

следующего уровня можно через 4 недели (см. Раздел «Фармакологические»). Учитывая то, что на фоне применения препарата в дозе 40 мг нежелательные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах (см. Раздел «Побочные реакции»), окончательно титровать дозу до 40 мг стоит только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности у больных с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь цели лечения при применении дозы 20 мг и которые будут находиться под регулярным наблюдением (см. раздел «Особенности применения»). В начале приема препарата в дозе 40 мг рекомендован надзор специалистов.

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

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендованная начальная доза для пациентов в возрасте > 70 лет составляет 5 мг. Другая коррекция дозы в силу возраста не нужна.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек нет необходимости в коррекции дозы. Рекомендованная начальная доза для пациентов с нарушениями 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 тяжелыми нарушениями функции почек применение розувастатина противопоказано в любых дозах.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

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

#### *Раса*

У пациентов монголоидной расы наблюдается повышенная системная экспозиция препарата. Рекомендованная начальная доза для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг.

Применение дозы 40 мг таким пациентам противопоказано.

### *Генетический полиморфизм*

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

### *Пациенты со склонностью к развитию миопатии*

Рекомендованная начальная доза для пациентов со склонностью к развитию миопатии составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Сопутствующая терапия*

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при одновременном применении розувастатина с определенными лекарственными средствами, способными повышать концентрацию розувастатина в плазме крови через взаимодействие с этими транспортными белками (например, с циклоспорином и некоторыми ингибиторами протеазы, включая комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавира и / или типранавиром см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

По возможности необходимо рассмотреть альтернативное лечение и, если необходимо, временно прекратить лечение розувастатином. В ситуациях, когда одновременного введения этих лекарственных средств вместе с розувастатином избежать невозможно, нужно взвешивать все преимущества и риски сопутствующего лечения и тщательно подбирать дозу розувастатина.

## **Дети**

*Применение препарата детям должен проводить только специалист.*

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

Обычная начальная суточная доза розувастатина для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Розувастатин 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 переносимостью препарата, следуя рекомендациям по лечению детей (см. раздел «Особенности применения»). Перед началом терапии розувастатином детям и подросткам следует назначить стандартную гиполипидемическую диету, которую пациенты должны соблюдать и во время лечения. Безопасность и эффективность розувастатина в дозах более 20 мг в этой популяции не исследовались.

#### *Дети до 10 лет.*

Опыт лечения детей до 10 лет ограничен применением розувастатина небольшому количеству пациентов (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 уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективным.

### **Побочные реакции**

Нежелательные явления, отмечаются при применении розувастатина, обычно легкие и временные. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органными классами.

По частоте нежелательные реакции распределены следующим образом: часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ), неизвестной частоты (невозможно оценить по имеющимся данным).

*Со стороны крови:* редко - тромбоцитопения.

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

*Со стороны эндокринной системы:* часто - сахарный диабет1.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение очень редко - полинейропатия, потеря памяти; частота неизвестна - периферическая нейропатия, нарушения сна, в том числе бессонница и ночные 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 активности 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 соединительных тканей* часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозитом), рабдомиолиз; волчаночный синдром, разрыв мышц, очень редко - артралгия частота неизвестна - иммуноопосредованных некротическая миопатия, заболевания сухожилий, иногда осложненные их разрывом.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* очень редко - гематурия.

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

*Общие нарушения:* часто - астения частота неизвестна - отеки.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота побочных реакций зависит от дозы препарата.

1 - 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).

Влияние на почки: при приеме розувастатина наблюдалась протеинурия канальцевого происхождения, определенная по результатам анализа. Рост содержания белка в моче от полного отсутствия или незначительного количества к ++ и больше на различных этапах терапии наблюдалось у  $<1\%$  пациентов при получении препарата в дозе 10 и 20 мг и примерно у 3%

пациентов при получении препарата в дозе 40 мг. Незначительное повышение содержания от полного отсутствия или незначительного количества до + наблюдалось при получении препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев проявления протеинурии снижались или исчезали самостоятельно на фоне продолжения терапии. По данным исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения препарата отмечены случаи гематурии; по данным 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 розувастатина, особенно при дозах > 20 мг.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалось зависящее от дозы повышение уровня КФК (УК). В большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. При повышении уровня КК > 5 × ВМН дальнейшую терапию следует отменить.

Влияние на печень: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности трансаминаз, зависящее от дозы, наблюдалось у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин. В большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. При применении розувастатина также отмечалось повышение уровня HbA1c.

При применении некоторых из статинов наблюдались такие побочные явления: расстройство половых функций, интерстициальное заболевание легких, особенно при проведении длительной терапии.

Частота случаев рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и печени (выраженных преимущественно ростом активности печеночных трансаминаз) повышается при применении препарата в дозе 40 мг.

В процессе послерегистрационного применения препарата 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 препарата.

Изредка в пострегистрационный период сообщалось о нарушениях когнитивных функций (например, ухудшение памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания), которые ассоциируются с применением статинов. О таких когнитивные проблемы сообщалось в связи со всеми статинами. Явления, о которых говорится в сообщениях, обычно носят 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 × ВГН и симптомы со стороны мышц после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще в 52-недельном клиническом исследовании с участием детей и подростков по сравнению со взрослыми (см. Раздел «Особенности применения»). Однако профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был подобным таковому у взрослых.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.  
Зберігати блистер у картонній коробці для захисту від вологи і світла.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.

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

Ул. Эли Хурвиц 18 Инд. зона, Кфар-Саба, Израиль.

## **Источник инструкции**

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