

## **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 період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції;
- дітям до 10 років.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP. Одночасне введення Роксери® з лікарськими засобами – інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії.

Коли необхідно застосовувати Роксеру® разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують експозицію розувастатину, дози Роксери® слід коригувати. Слід розпочинати з дози 5 мг один раз на добу, якщо очікується зростання експозиції (AUC) приблизно в 2 рази або більше. Максимальна добова доза Роксери® має бути скоригована таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала концентрацію, що відзначається тоді, коли прийом добової дози 40 мг Роксери® відбувається у разі відсутності взаємодії лікарськими засобами. Наприклад, доза 5 мг Роксери® при одночасному застосуванні з циклоспорином (збільшення експозиції у 7,1 рази), доза 10 мг Роксери® при одночасному застосуванні з комбінацією ритонавір/атаназавір (збільшення у 3,1 рази), та доза 20 мг Роксери® при одночасному застосуванні з гемфіброзілом (збільшення у 1,9 рази).

### *Антациди*

Одночасне введення розувастатину із суспензією антациду, що містить алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект зменшувався, коли антацид приймали через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість цієї взаємодії не вивчалась.

### *Фенофібрати, похідні фіброевої кислоти*

Хоча не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії між розувастатином та фенофібратом, може мати місце фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзіл, фенофібрат та інші фіброеві кислоти, включаючи нікотинову кислоту, можуть

підвищувати ризик міопатії при одночасному введенні з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази.

### *Циклоспорин*

У період супутнього застосування препарату Роксера® та циклоспорину значення AUC розувастатину були в середньому приблизно у 7 разів вищими, ніж ті, що спостерігалися у здорових добровольців (див. таблицю 2). Роксера® протипоказана пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

### *Антагоністи вітаміну К*

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, початок лікування Роксерою® або поступове підвищення її дози у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К (наприклад варфарин або інші кумаринові антикоагулянти), може призвести до підвищення Міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Після відміни Роксери® або зменшення дози МНС може зменшитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНС. У пацієнтів, які застосовують антагоністи вітаміну К, рекомендовано контролювати МНС як на початку лікування Роксерою®, так і після припинення або при подальшій зміні її дозування.

### *Інгібітори протеази*

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 2). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C<sub>max</sub> розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування препарату Роксера® та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельного обміркування корекції дози препарату Роксера®, виходячи з очікуваного зростання експозиції розувастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій», таблицю 2).

### *Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати*

Одночасне застосування препарату Роксера® та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C<sub>max</sub> розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Виходячи з даних спеціальних досліджень взаємодії, значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (> або рівні 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази, можливо тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо. Доза Роксери® 40 мг протипоказана при супутньому застосуванні фібратів.

Лікування Роксерою® у таких випадках слід також розпочинати з дози 5 мг.

### *Езетиміб*

Одночасне застосування препарату Роксера® в дозі 10 мг та езетимібу 10 мг пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 рази (таблиця 2). Не можна виключати фармакодинамічної взаємодії між препаратом Роксера® та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Еритроміцин*

Одночасне застосування Роксери® та еритроміцину знижувало AUC(0-t) розувастатину на 20 %, а C<sub>max</sub> — на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

### *Ферменти цитохрому P450*

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не

спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоназолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Таблиця 2

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців		
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів		
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів		
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів		
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів		
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів		
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів		
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів		
Дронедарон 400 мг двічі на добу		
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів		

Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів		
Фозампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 8 днів		
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів		
Силімарин 140 мг тричі на добу, 5 днів		
Фенофібрат 67 мг тричі на добу, 7 днів		
Рифампін 450 мг один раз на добу, 7 днів		
Кетоконазол 200 мг двічі на добу, 7 днів		
Флуконазол 200 мг один раз на добу, 11 днів		
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів		
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів		

## **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 креатинфосфокиназы значительно повышены (> 5х верхней границы нормы), в течение 5-7 дней необходимо сделать дополнительный подтверждающий анализ. Если результат повторного анализа подтверждает начальный уровень > 5 х верхней границы нормы, начинать лечение не следует.

### *Перед лечением*

Роксера®, как и остальные ингибиторов 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 ( $> 5$ хВМН) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают дискомфорт в повседневной жизни (даже если уровни КФК  $\leq 5$  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 гемфиброзилом, 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 гемфиброзилом. 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 Роксеры® в дозе 30 или 40 мг и фибратов противопоказано.

Роксеру® не следует совмещать вместе с системным применением фузидиевая кислота 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 фузидовую 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 фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидиевая кислота, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного назначения Роксери® и фузидиевая кислота 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 Роксеры®.

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 контролируемой 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 HbA<sub>1c</sub> 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 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**

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.

### *Гнетический полиморфизм*

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

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при одновременном приеме Роксери® 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 Роксери®, 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.

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).

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

повышение 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 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, 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 9 блистеров 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](#).