

## **Состав**

*действующее вещество:* розувастатин;

1 таблетка содержит розувастатина 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая кросповидон; кальция фосфат; магния стеарат

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II Pink: гипромеллоза (гидроксипропилметил-целлюлоза) лактоза моногидрат, титана диоксид (E 171) триацетин; железа оксид красный (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ С10А А07.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Розувастатин - это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость реакции и превращает 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 липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и подавляет печеночный синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), таким образом уменьшая общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

### Фармакодинамическая действие

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ) и повышает уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Он также уменьшает уровни аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина АпоА-И. Розувастатин также уменьшает соотношение ХС ЛПНП / ХС-ЛПВП, общий ХС / ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП / ХС-ЛПВП и апо / апоА-И.

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 продолжается дальше.

### Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен в лечении взрослых с гиперхолестеринемией - с гипертриглицеридемией или без нее - независимо от расы, пола или возраста, а также пациентов особых групп, таких как больные диабетом или пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

Сообщалось, что примерно у 80% пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний начальный уровень ХС-ЛПНП примерно 4,8 ммоль / л), которые принимали розувастатин в дозе 10 мг, удалось достичь нормативных целевых уровней ХС ЛПНП.

Известно, что в исследовании пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг по схеме усиленного титрования дозы, отмечался благоприятное воздействие препарата на показатели липидов и достижения целевых уровней при всех дозах. После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС-ЛПНП уменьшился на 53%. В 33% пациентов был достигнут нормативных уровней ХС ЛПНП (<3 ммоль / л).

Известно, что в исследовании усиленного титрования доз ответ на применение розувастатина в дозах 20-40 мг изучали у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В общей популяции уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 22%.

Известно, что в клинических исследованиях с участием ограниченного числа пациентов наблюдался аддитивный эффект розувастатина на снижение уровня триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом и повышение уровней ХС-ЛПВП при применении в комбинации с ниацином (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском ишемической болезни сердца (определенным как риск по Фрамингемской шкале <10% в течение 10 лет), средним значением ХС ЛПНП 4,0 ммоль / л (154,5 мг / дл), но с субклиническим атеросклерозом (определенным по возрастанию толщины комплекса интима-медиа сонной артерии - ТКИМСА), которые принимали розувастатин в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 2 лет, наблюдалось значительное замедление прогрессирования максимальной ТКИМСА в 12 точках сонной артерии по сравнению с плацебо.

Прямой корреляции между уменьшением ТКИМСА и снижением риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы продемонстрировано не было. К данному исследованию были привлечены пациенты с низким риском ишемической болезни сердца, которые не являются представителями целевой популяции применения розувастатина в дозе 40 мг. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых расстройств (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Известно, что применение розувастатина как средства первичной профилактики значительных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в дозе 20 мг один раз в сутки в течение 2 лет мужчинам ( $\geq 50$  лет) и женщинам ( $\geq 60$  лет) приводило к уменьшению концентрации холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо.

## Дети

Сообщалось, что у пациентов в возрасте 10-17 лет (на II-V стадии развития по Таннером девушки, у которых менструации начались менее 1 год назад) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые в течение 12 недель получали розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг / сут с последующим 40-недельным периодом открытого титрования дозы розувастатина, уровень ХС ЛПНП снизился на 38,3%, 44,6% и 50% соответственно в группах приема розувастатина в дозе 5, 10 и 20 мг по сравнению с 0,7 % в группе плацебо. В конце 40-недельного периода открытого титрования дозы для достижения целевого уровня (максимальная доза составляла 20 мг один раз в сутки) в 40,5% пациентов удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП менее 2,8 ммоль / л. После 52 недель исследуемого лечения не было выявлено никакого влияния на рост, массу, индекс массы тела (ИМТ) или половое созревание (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт применения у детей и подростков ограничен, и долгосрочные эффекты розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестны.

## **Фармакокинетика**

*Всасывания.* Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов 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-десметиловый 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 клинического 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.* У пациентов с разной 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, 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.* У 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 в более 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 розувастатина.

## Дети

Фармакокинетические параметры у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет полностью не определены. Небольшое исследование фармакокинетики розувастатина (в форме таблеток) с

участием пациентов детского возраста показало, что экспозиция лекарственного средства у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов. Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально доз не ожидается.

## **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 гиполипидемических 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, как дополнение к коррекции других факторов риска.

## **Противопоказания**

Лекарственное средство Розистер® противопоказан:

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатина или к любой из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- пациентам с активным заболеванием печени, в том числе устойчивыми повышениями сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любыми повышениями трансаминаз в сыворотке крови, что в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН);
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно получают циклоспорин;
- период беременности и кормления грудью, а также женщинам репродуктивного возраста, не использующие надлежащие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам со склонностью к миопатии / рабдомиолиза.

К факторам такого риска относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин);
- гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут привести к повышению концентрации лекарственного средства в плазме крови;
- принадлежность к монголоидной расы;
- одновременное применение фибратов (см. Разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

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

*Циклоспорин.* В период совместного применения розувастатина и циклоспорина значение AUC розувастатина были в среднем примерно в 7 раз выше, чем те, которые наблюдались у здоровых добровольцев (см. Таблицу). Розувастатин 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). Известно, что в ходе фармакологического исследования одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира / 100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C<sub>max</sub> розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы розувастатина, учитывая ожидаемый рост экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства.* Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к росту AUC и C<sub>max</sub> розувастатина в 2 раза (см. Раздел «Особенности применения»).

Учитывая данные 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 розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза. Нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности применения»).

*Антацидные препараты.* Одновременное применение розувастатина 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 розувастатина. Клиническую значимость этого взаимодействия не изучались.

*Эритромицин.* Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C<sub>max</sub> - 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 розувастатина с другими лекарственными средствами, способными повышать его экспозицию, дозу розувастатина нужно скорректировать. Если ожидается, что экспозиция препарата (AUC) возрастет примерно в 2 или более раз, применение розувастатина следует начинать с дозы 5 мг один раз в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала экспозицию, отмечается при приеме дозы 40 мг в сутки без применения лекарственных средств, взаимодействующих с препаратом; например, при применении с гемфиброзилом доза розувастатина составит 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), при применении с комбинацией ритонавир / атазанавир - 10 мг (увеличение в 3,1 раза).

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

| Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует              | Режим дозирования розувастатина | Изменения AUC розувастатина * |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Циклоспорин от 75 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев | 10 мг 1 раз в сутки, 10 дней    | ↑ 7,1 раза                    |

|   |                                |            |
|---|--------------------------------|------------|
| Регорафениб<br>160 мг 1 раз в<br>сутки, 14 дней   | 5 мг однократно                | ↑ 3,8 раза |
| Атазанавир 300<br>мг / ритонавир<br>100 мг 1 раз в<br>сутки, 8 дней   | 10 мг,<br>однократно           | ↑ 3,1 раза |
| Велпатасвир 100<br>мг 1 раз в сутки   | 10 мг,<br>однократно           | ↑ 2,7 раза |
| Омбитасвир 25<br>мг /<br>паритапревир<br>150 мг<br>/ритонавир 100<br>мг 1 раз в сутки<br>/ дасабувир 400<br>мг 2 раза в<br>сутки, 14 дней | 5 мг однократно                | ↑ 2,6 раза |
| Гразопревир 200<br>мг / елбасвир 50<br>мг 1 раз в сутки,<br>11 дней   | 10 мг,<br>однократно           | ↑ 2,3 раза |
| Глекапревир 400<br>мг /<br>пибрентасвир<br>120 мг 1 раз в<br>сутки, 7 дней  | 5 мг 1 раз в<br>сутки, 7 дней  | ↑ 2,2 раза |
| Лопинавир 400<br>мг / ритонавир<br>100 мг 2 раза в<br>сутки, 17 дней  | 20 мг 1 раз в<br>сутки, 7 дней | ↑ 2,1 раза |
| Клопидогрел<br>300 мг, затем 75<br>мг через 24 часа   | 20 мг,<br>однократно           | ↑ 2 раза   |

|  |                                 |               |
|--|---------------------------------|---------------|
| Гемфиброзил<br>600 мг 2 раза в<br>сутки, 7 дней                            | 80 мг,<br>однократно            | ↑ 1,9 раза    |
| Елтромбопак 75<br>мг 1 раз в сутки,<br>5 дней                              | 10 мг,<br>однократно            | ↑ 1,6 раза    |
| Дарунавир 600<br>мг / ритонавир<br>100 мг 2 раза в<br>сутки, 7 дней        | 10 мг 1 раз в<br>сутки, 7 дней  | ↑ 1,5 раза    |
| Типранавир 500<br>мг / ритонавир<br>200 мг 2 раза в<br>сутки, 11 дней      | 10 мг,<br>однократно            | ↑ 1,4 раза    |
| Дронедарон 400<br>мг 2 раза в<br>сутки                                     | неизвестно                      | ↑ 1,4 раза    |
| Эзетимиб 10 мг<br>1 раз в сутки, 14<br>дней                                | 10 мг 1 раз в<br>сутки, 14 дней | ↑ 1,2 раза ** |
| Фозампренавир<br>700 мг /<br>ритонавир 100<br>мг 2 раза в<br>сутки, 8 дней | 10 мг,<br>однократно            | ↔             |
| Алеглитазар 0,3<br>мг, 7 дней  | 40 мг, 7 дней                   | ↔             |
| Силимарин 140<br>мг 3 раза в<br>сутки, 5 дней                              | 10 мг,<br>однократно            | ↔             |
| Фенофибрат 67<br>мг 3 раза в<br>сутки, 7 дней                              | 10 мг, 7 дней                   | ↔             |
| Рифампицин 450<br>мг 1 раз в сутки,<br>7 дней                              | 20 мг,<br>однократно            | ↔             |

|   |                   |       |
|---|-------------------|-------|
| Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней | 80 мг, однократно | ↔     |
| Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней  | 80 мг, однократно | ↔     |
| Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней | 80 мг, однократно | ↓ 20% |
| Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней    | 20 мг, однократно | ↓ 47% |

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

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

\*\* - Из исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина 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 розувастатина 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 розувастатина или уменьшения его дозы может привести к снижению МЧС. В таких случаях желаемый надлежащий мониторинг МЧС.

*Пероральные контрацептивы / гормонозаместительной терапии (ГЗТ).*

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое повышение в плазме крови следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Данных о фармакокинетике лекарственных средств у пациентов, одновременно принимающих розувастатин и ГЗТ, нет, поэтому нельзя исключать подобного эффекта. Однако комбинацию широко применяли женщины и женщины переносили ее хорошо.

### Другие лекарственные средства

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

*Фузидиевая кислота.* Исследование взаимодействия розувастатина с фузидиевая кислота не проводили. Риск миопатии, в т.ч. с рабдомиолизом, может быть увеличен в результате сопутствующего применения системной фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический, или и то, и другое) пока не выяснен. Сообщалось о рабдомиолиз (в частности некоторые летальные случаи) у пациентов, которые получали эту комбинацию.

Пациентам, у которых применение системной фузидиевая кислота считается необходимым, лечение Розистером® следует прекратить на весь срок лечения фузидиевая кислота.

### Дети

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

## **Особенности применения**

### Влияние на почки

Известно, что у пациентов, принимавших розувастатин в высоких дозах, в том числе 40 мг, отмечались случаи протеинурии (определенной по «тестом полоски»), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или прерывистой. Протеинурия ни была предвестником острой или прогрессирующей болезни почек. Нежелательные явления со стороны почек отмечались чаще при применении дозы 40 мг. У пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг, функцию почек следует проверять регулярно.

## Влияние на скелетную мускулатуру

Со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших розувастатин в любых дозах, особенно более 20 мг. Очень редко 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 розувастатина, в постмаркетинговый период была выше при применении дозы 40 мг.

## Уровень КФК

Уровень КФК (УК) не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии 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 лекарственного средства начинать не следует.

## Перед началом лечения

Розувастатин, как и другие ингибиторы 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 уровней лекарственного средства в плазме крови (см. Разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и

«Способ применения и дозы»);

- 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 лекарственного средства следует прекратить, если уровень КФК значительно повышены ( $> 5 \times$  ВГН) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни УК  $\leq 5 \times$  ВМН). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию розувастатином или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением. Регулярно проверять уровень КФК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщали 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.

Известно, что в ходе клинических исследований у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующие лекарственные средства, повышенного воздействия на скелетную мускулатуру не отмечалось. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилем, 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 розувастатин в сочетании с гемфиброзилем не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении розувастатина 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»).

Розувастатин не следует применять одновременно с системными лекарственными средствами фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевая кислота. Пациентам, у которых применение системной фузидиевая кислота считается жизненно необходимым, лечение статинами следует прекратить на весь срок лечения фузидиевая кислота. Сообщалось о рабдомиолиз (в том числе несколько летальных случаев) у пациентов, получавших комбинацию фузидиевая кислота и статинов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентам следует посоветовать немедленно обратиться за медицинской помощью, если они испытывают какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или болезненной чувствительности. Терапию статинами можно повторно восстановить через семь дней после последней дозы фузидиевая кислота. В исключительных случаях, когда необходима пролонгированная системная фузидиевая кислота, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения розувастатина и фузидиевая кислота должна рассматриваться только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

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

### Влияние на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин 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 розувастатина 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 послерегистрационный 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 розувастатином.



В пострегистрационный период изредка сообщали 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 другие причины не выявлено, не следует возобновлять лечение лекарственным средством Розистер®.

### Расовая принадлежность

Известно, что в ходе исследований фармакокинетики наблюдался рост экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами (см. Разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

### Ингибиторы протеазы

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

### 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, сообщали 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 как класс повышают уровень глюкозы в крови и в некоторых пациентов, которым грозит высокий риск развития сахарного диабета в будущем, могут вызывать гипергликемию такого уровня, при котором необходимо надлежащее лечение сахарного диабета. Эту угрозу, однако, превышает снижение риска сосудистых нарушений при применении статинов, и поэтому она не должна быть основанием для прекращения терапии статинами. Пациенты группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,0 ммоль / л, ИМТ > 30 кг / м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует установить как клинический, так и биохимический контроль в соответствии с национальными инструкциями.

В исследовании 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.

## 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. Известно, что после 52 недель исследуемого лечения никакого влияния на рост, массу тела, ИМТ или половое созревание обнаружено не было (см. Раздел «Фармакодинамика»). Опыт клинических исследований применения препарата у детей и подростков ограничен, и долговременные эффекты применения розувастатина (> 1 год) на половое созревание неизвестны.

У детей и подростков, принимавших розувастатин в течение 52 недель, повышение уровня КК > 10 раз выше 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»).

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

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

Розувастатин противопоказан в период беременности или 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 лекарственного средства в период беременности. Данные исследований на животных по токсическому воздействию на репродуктивную функцию ограничены. Если пациентка забеременеет в период применения этого лекарственного средства, лечение следует немедленно прекратить.

Поскольку другое лекарственное средство этого класса проникает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в лечении розувастатином, следует рекомендовать воздержаться от кормления грудью. Данных о проникновении лекарственного средства 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 инструкций.

Лекарственное средство Розистер® можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи.

### Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендованная начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально один раз в сутки как для пациентов, ранее не применяли статины, так и переведенных на лекарственное средство по приему другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровни холестерина у каждого отдельного пациента и риск сердечно-сосудистых нарушений в будущем, а также вероятность развития побочных реакций. В случае необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. Раздел «Фармакодинамика»). Учитывая то, что на фоне применения лекарственного средства в дозе 40 мг

нежелательные реакции возникают чаще, чем при меньших дозах (см. Раздел «Побочные реакции»), окончательно титровать дозу до максимальной дозы 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»). Во время инициации приема лекарственного средства в дозе 40 мг рекомендован надзор специалистов.

### Профилактика сердечно-сосудистых нарушений

Известно, что во время исследования снижение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза лекарственного средства составляла 20 мг.

### Пациенты пожилого возраста

Рекомендованная начальная доза для пациентов в возрасте > 70 лет составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Другая коррекция дозы в силу возраста не нужна.

### Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.

Рекомендованная начальная доза для пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин) составляет 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с умеренными нарушениями функции почек.

Применение лекарственного средства Розистер® пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

### 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 (см. Раздел «Фармакокинетика»). У таких пациентов целесообразна оценка функции почек (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт применения лекарственного средства пациентам, которые набрали более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Лекарственное средство Розистер® противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

### Расовая принадлежность

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция лекарственного средства (см. Разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Особенности применения»). Рекомендованная начальная доза для пациентов монголоидной расы происхождения составляет 5 мг доза 40 мг таким пациентам противопоказана.

### Генетический полиморфизм

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

### Пациенты со склонностью к развитию миопатии

Рекомендованная начальная доза для пациентов с факторами риска развития миопатии составляет 5 мг (см. Раздел «Особенности применения»).

Доза 40 мг противопоказана некоторым из таких пациентов (см. Раздел «Противопоказания»).

### Одновременное применение

Розувастатин является субстратом различных транспортных белков (например OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (в том числе рабдомиолиза) возрастает при одновременном применении розувастатина с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме крови вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавир и / или типранавиром, см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»). По возможности следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и в случае необходимости - временно прервать терапию розувастатином. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с розувастатином избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу лекарственного средства Розистер® (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Дети**

Применение лекарственного средства детям должен проводить только специалист.

Применять детям и подросткам в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики на стадии развития ИИ 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. Лекарственное средство обычно следует принимать перорально в дозах от 5 мг до 20 мг один раз в сутки. Повышать дозу следует в соответствии с индивидуальными ответами ребенка на лечение и переносимости лекарственного средства, 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 исследовали.

Таблетки по 40 мг не применять детям.

### Дети до 10 лет

Опыт лечения детей в возрасте до 10 лет ограничен применением лекарственного средства 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. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и в случае необходимости - принять поддерживающих мероприятий. Нужно контролировать функции печени и уровне УК. Эффективность гемодиализа маловероятна.

## **Побочные реакции**

*Со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

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

*Со стороны эндокринной системы:* сахарный диабет \*.

*Со стороны психики:* 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, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц, артралгия, нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывами, иммуноопосредованных 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.

Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль / л, ИМТ  $> 30$  кг / м<sup>2</sup>, повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и 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, принимавших розувастатин. Изменения содержания белка в моче от нуля или следов до значения ++ или более наблюдались в  $<1\%$  пациентов периодически в ходе применения лекарственного средства в дозах 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 исследований и постмаркетинговых наблюдений в настоящее время не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения розувастатина 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, 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.

На фоне применения некоторых статинов отмечались такие побочные эффекты как расстройство половой функции и 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 розувастатина в дозе 40 мг.

#### Дети

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

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакции



Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет продолжать контроль за соотношением польза / риск применения лекарственного средства. Просьба к медицинским работникам сообщать о любых подозреваемые побочные реакции в соответствии с национальной системы сообщений.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «Киевский витаминный завод».

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

04073, Украина, г. Киев, ул. Копылевская, 38.

### **Источник инструкции**

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