

## **Состав**

*действующее вещество:* розувастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 40 мг розувастатина в виде 41,60 мг розувастатина кальция;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кальция фосфат, кросповидон, магния стеарат  
пленочная оболочка: лактоза моногидрат, гипромеллоза, глицерин триацетат, титана диоксид (E 171), для таблеток по 40 мг - железа оксид красный (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 40 мг - розовая, покрытая оболочкой, овальные, двояковыпуклые, примерно 11,5 × 7,1 мм (длина × ширина), выгравирована таблетка; на лицевой стороне "ZD4522", на обратной стороне "40".

## **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 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*

Крестор 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). Крестор также уменьшает соотношение ХС ЛПНП/ХС-ЛПВП, общего ХС/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и apo/apoA-I.

Ответ на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (откорректирована средняя процентная изменение по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС-ЛПНП	Общий 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 лекарственного средства, 90% максимального эффекта - через 2 недели. Максимальный эффект обычно достигается через 4 недели и продолжается дальше.

#### *Клиническая эффективность*

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

По объединенными данным исследований фазы III Крестор эффективно снижал уровни холестерина у большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (средний начальный уровень ХС-ЛПНП примерно 4,8 ммоль/л) до целевых значений, установленных признанным руководством Европейского общества атеросклероза (EAS; 1998); примерно у 80% пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг, удалось достичь нормативных целевых уровней ХС ЛПНП за EAS (<3 ммоль/л).

В большом исследовании 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией принимали Крестор в дозах от 20 до 80 мг по схеме усиленного титрования дозы. Благоприятное влияние лекарственного средства на показатели липидов и достижения целевых уровней отмечали при всех дозах.

После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС ЛПНП снизился на 53%. В 33% пациентов был достигнут нормативных уровней ХС ЛПНП за EAS (<3 ммоль/л).

В открытом исследовании усиленного титрования доз ответ на применение лекарственного средства Крестор в дозе 20-40 мг изучалась в 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В общей популяции уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 22%.

В клинических исследованиях с участием ограниченного числа пациентов наблюдался аддитивный эффект лекарственного средства Крестор 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»).

В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании (МЕТЕОР) 984 пациента 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)) были рандомизированы в две группы и принимали один раз в сутки или 40 мг розувастатина или плацебо в течение 2 лет. По сравнению с плацебо розувастатин значительно замедлял прогрессирование максимальной ТКИМСА в 12 точках сонной артерии на -0,0145 мм/год [95% доверительный интервал - 0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]. Изменение по сравнению с исходным уровнем составляла -0,0014 мм/год (-0,12%/год (статистически незначимы)) в группе розувастатина по сравнению с прогрессированием +0,0131 мм/год (1,12% / год ( $p < 0,0001$ )) в группе плацебо. Прямой корреляции между уменьшением ТКИМСА и снижением риска нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы продемонстрировано не было. К исследованию МЕТЕОР были привлечены пациенты с низким риском ишемической болезни сердца, которые не являются представителями целевой популяции применения лекарственного средства Крестор 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»).

В интервенционном исследовании розувастатина с целью обоснования применения статинов как средства первичной профилактики (JUPITER) влияние розувастатина на частоту значительных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний оценивали в 17 802 мужчин ( $\geq 50$  лет) и женщин ( $\geq 60$

лет).

Участники исследования были случайным образом распределены в группы плацебо ( $n = 8901$ ) или розувастатина в дозе 20 мг один раз в сутки ( $n = 8901$ ) и за ними наблюдали в среднем в течение 2 лет.

Концентрации холестерина ЛПНП уменьшились на 45% ( $p < 0,001$ ) в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо.

В post-hoc анализе данных подгруппы пациентов высокого риска с исходным значением  $> 20\%$  по Фрамингемской шкале (1558 участников) наблюдалось значительное снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывала смерть от сердечно-сосудистых событий, инсульт и инфаркт миокарда ( $p = 0,028$ ), в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Уменьшение абсолютного риска составило 8,8 случаев на 1000 пациенто-лет. Показатель общей смертности оставался неизменным в этой группе высокого риска ( $p = 0,193$ ). В post-hoc анализе данных подгруппы высокого риска (9302 участника в целом) с исходным значением  $\geq 5\%$  по шкале SCORE (экстраполированы с целью включения данных участников старше 65 лет) наблюдалось значимое снижение частоты комбинированной конечной точки, охватывала смерть от сердечно-сосудистых событий, инсульт и инфаркт миокарда ( $p = 0,0003$ ), в группе розувастатина по сравнению с плацебо. Снижение абсолютного риска, выраженного по частоте событий, составило 5,1 случая на 1000 пациенто-лет. Показатель общей смертности в этой подгруппе высокого риска оставался неизменным ( $p = 0,076$ ).

В исследовании JUPITER 6,6% участников группы приема розувастатина и 6,2% участников группы плацебо прекратили применение исследуемого лекарственного средства через побочные эффекты. Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые приводили к прекращению лечения, были миалгия (0,3% в группе розувастатина, 0,2% - плацебо), боль в животе (0,03% в группе розувастатина, 0,02% - плацебо) и сыпь (0,02% в группе розувастатина, 0,03% - плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались в группе розувастатина с частотой, большей или равной отмеченной в группе плацебо, были инфекции мочевых путей (8,7% в группе розувастатина, 8,6% - плацебо), назофарингит (7,6% в группе розувастатина, 7,2% - плацебо), боль в спине (7,6% в группе розувастатина, 6,9% - плацебо) и миалгия (7,6% в группе розувастатина, 6,6% - плацебо).

*Дети*

В двойном слепом рандомизированном, многоцентровом, плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании (n = 176, 97 участников мужского и 79 - женского пола) с последующим 40-недельным периодом (n = 173, 96 участников мужского и 77 - женского пола) открытого титрования дозы розувастатина пациенты в возрасте 10-17 лет (II-IV стадии развития по Таннером, девушки, у которых менструации начались менее 1 год назад) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в течение 12 недель получали розувастатин в дозе 5, 10 или 20 мг/сут или плацебо, после чего все участники ежедневно принимали розувастатин в течение 40 недель. В начале исследования примерно 30% пациентов были в возрасте 10-13 лет и примерно 17%, 18%, 40% и 25% из них находились на II, III, IV и V стадии развития по Таннером соответственно.

Уровень ХС ЛПНП снизился на 38,3%, 44,6% и 50,0% 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 70 из 173 пациентов (40,5%) удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП менее 2,8 ммоль/л.

После 52 недель исследуемого лечения не было выявлено никакого влияния на рост, массу, ИТМ или половое созревание (см. Раздел «Особенности применения»). Опыт клинического исследования детей и подростков ограничен, и долгосрочные эффекты розувастатина (> 1 года) на половое созревание неизвестны. Это исследование (n = 176) не приемлемо для сравнения жидких нежелательных явлений.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

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-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.

### *Выведение*

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом (вместе завязнув и невсасываемое действующее вещество), остальное выводится с мочой. Примерно 5% выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 19 часов и не увеличивается при повышении дозы. Среднее геометрическое значение клиренса лекарственного средства из плазмы крови составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации - 21,7%). Как и у других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, печеночный захвата розувастатина происходит при участии 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*

В исследовании 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*

В исследовании больных с различными степенями 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) повышена 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 лекарственного средства Крестор.

### *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 18 пациентов детского возраста показало, что экспозиция лекарственного средства у детей подобна экспозиции у взрослых пациентов.

Также результаты свидетельствуют, что значительных отклонений пропорционально дозам 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 липидоснижающих средств лечения (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда такое лечение является неуместным.

### *Профилактика сердечно-сосудистых нарушений*

Предотвращение значительным сердечно-сосудистым нарушением у пациентов, которым, по оценкам, грозит высокий риск первого случая сердечно-сосудистого нарушения (см. Раздел «Фармакологические»), в дополнение к коррекции других факторов риска.

## **Противопоказания**

Крестор противопоказан:

- пациентам с повышенной чувствительностью к розувастатину или любому 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, втрое превышают верхнюю границу нормы (ВГН);
- пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- пациентам с миопатией;
- пациентам, которые одновременно получают циклоспорин;
- в период беременности и кормления грудью, а также женщинам, репродуктивного возраста, не использующие надлежащие средства контрацепции.



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

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 «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

## **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 эфлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение лекарственного средства Крестор с лекарственными средствами, угнетающими эти транспортные белки, может приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

#### *Циклоспорин*

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

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

### *Ингибиторы протеазы*

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина (см. Таблицу 2). Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C<sub>max</sub> розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение лекарственного средства Крестор и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательного обдумывания коррекции дозы лекарственного средства Крестор, учитывая ожидаемый рост экспозиции розувастатина (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», таблицу 2).

### *Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства*

Одновременное применение лекарственного средства Крестор 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 возможно фармакодинамическое 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 применяют 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 лекарственного средства Крестор в дозе 10 мг и эзетимиба 10 мг пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза (таблица 2). Нельзя исключать фармакодинамического взаимодействия между лекарственным средством Крестор и эзетимиба, что может привести к нежелательным явлениям (см. Раздел «Особенности

применения»).

### *Антацидные лекарственные средства*

Одновременное применение лекарственного средства Крестор 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 лекарственного средства Крестор. Клиническая значимость этого взаимодействия не изучалась.

### *Эритромицин*

Одновременное применение лекарственного средства Крестор и эритромицина снижало AUC розувастатина на 20%, а C<sub>max</sub> - на 30%. Это взаимодействие может быть вызвано 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 (см. Также таблицу 2)*

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

Режим дозирования лекарственного средства, взаимодействует	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина *
Циклоспорин от 75 мг дважды в сутки до 200 мг дважды в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	↑ 7,1 раза
Регорафениб 160 мг один раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	↑ 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↑ 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг один раз в сутки	10 мг, однократно	↑ 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки / дасабувир 400 мг дважды в сутки, 14 дней	5 мг однократно	↑ 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг один раз в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	5 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг, затем 75 мг через 24 часа	20 мг, однократно	↑ 2 раза
Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↑ 1,9 раза

Елтромбопак 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг дважды в сутки	Не известно	↑ 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза **
Фозампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней	10 мг, однократно	↔
Фенофибрат 67 мг трижды в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократно	↔
Кетоконазол 200 мг дважды в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↔
Флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней	80 мг, однократно	↔
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократно	↓ 20%
Байкалин 50 мг три 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 - ↓.

\*\* Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах лекарственного средства Крестор, в таблице 2 представлены наиболее значимое соотношение.

### *Влияние розувастатина на сопутствующие лекарственные средства*

#### *Антагонисты витамина К*

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

#### *Пероральные контрацептивы/гормонозаместительной терапии (ГЗТ)*

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

#### *Другие лекарственные средства*

##### *Дигоксин*

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

##### *Фузидиевая кислота*

Исследование взаимодействия розувастатина с фузидиевой кислотой не проводилось. Риск миопатии, в т.ч. с рабдомиолизом, может быть увеличен в результате сопутствующего применения системной фузидиевой кислотой со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический, или и то и другое) пока не выяснен. Сообщалось о рабдомиолиз (в частности некоторые смертельные случаи) у пациентов, которые

получали эту комбинацию.

Пациентам, у которых применение системной фузидиевой кислотой считается необходимым, лечение Крестором следует прекратить на весь срок лечения фузидиевой кислотой. См. «Особенности применения».

### *Дети*

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

## **Особенности применения**

### *Влияние на почки*

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

### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Со стороны скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия и редко рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших Крестор 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 Крестора, в постмаркетинговый период была выше при дозе 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 исходные 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 исходное значение КК более чем в 5 раз превышает ВНМ, применение лекарственного средства начинать не следует.

### *Перед началом лечения*

Крестор, 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 (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»);
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов связан с лечением риск нужно оценивать, сравнивая с ожидаемой пользой; также рекомендуется клинический мониторинг. Если исходные 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 × ВГН) или если симптомы со стороны мышц тяжелые и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни УК ≤ 5 × ВМН). В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно восстановить терапию препаратом Крестор или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в малейшей дозе и под тщательным наблюдением.



Регулярно проверять уровень КФК в бессимптомные пациенты нет необходимости. Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии статинами, в том числе розувастатином. Клиническими проявлениями ИОНМ является слабость проксимальных мышц и повышения уровня КФК в сыворотке крови, сохраняется даже после отмены статинов.

В клинических исследованиях не было получено доказательств повышенного воздействия на скелетную мускулатуру у небольшого количества пациентов, которые принимали Крестор и сопутствующие лекарственные средства. Однако повышение частоты миозита и миопатии отмечалось у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфибросилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфибросил повышает риск миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА. Поэтому применять Крестор в сочетании с гемфибросилом не рекомендуется. Польза дальнейшего изменения уровня липидов при применении лекарственного средства Крестор в сочетании 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»).

Крестор не следует применять совместно с системными лекарственными средствами фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевая кислота. Пациентам, у которых применение системной фузидиевой кислоты считается жизненно необходимым, лечение статинами следует прекратить на весь срок лечения фузидиевая кислота. Сообщалось про рабдомиолиз (в том числе несколько смертельных 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 Крестора и фузидиевая кислота должна рассматриваться только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Крестор 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, Крестор 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 лекарственного средства Крестор следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы. Частота сообщений о серьезных явлениях 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 лекарственным средством Крестор.

В послерегистрационный период изредка сообщалось о летальных или нелетальных случаях печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе розувастатин. Если на фоне лечения лекарственным средством Крестор развивается серьезное поражение печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой, немедленно прекратите прием препарата. Если другие причины не выявлено, не восстанавливайте лечения лекарственным средством Крестор.

### *Расовая принадлежность*

Исследования фармакокинетики свидетельствуют о росте экспозиции у пациентов монголоидной расы примерно вдвое по сравнению с европейцами (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

### *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 лекарственного средства Крестор у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы Крестора у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение лекарственного средства с некоторыми ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза Крестора не скорректирована (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Непереносимость лактозы*

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

### *Интерстициальная болезнь легких*

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

### *Сахарный диабет*

Некоторые факты свидетельствуют, что статины, 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 по национальным руководствами.

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

### *Дети*

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

Исследование влияния лекарственного средства Крестор на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводилось. Однако, учитывая фармакодинамические свойства лекарственного средства, маловероятно, что Крестор будет оказывать влияние на такую способность. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

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

Крестор 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 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 попадает в грудное молоко и учитывая, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут вызывать серьезные побочные реакции у младенцев, женщинам, которые нуждаются в

лечении лекарственным средством Крестор, 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 руководств.

Лекарственное средство Крестор 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. При необходимости повышать дозу до следующего уровня можно через 4 недели (см. Раздел «Фармакологические»). 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 событий*

В исследовании снижение риска сердечно-сосудистых событий лекарственное средство 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 (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 Крестор пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек противопоказано в любых дозах (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

### *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. Крестор противопоказан пациентам с активными заболеваниями печени (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Расовая принадлежность*

У пациентов монголоидной расы наблюдалась повышенная системная экспозиция лекарственного средства (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Рекомендованная начальная доза для пациентов монголоидной расы 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 известным наличием таких типов полиморфизма рекомендуется применять меньшую дозу лекарственного средства Крестор.

### *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 Крестора с определенными лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию розувастатина в плазме вследствие взаимодействия с этими транспортными белками (например циклоспорином и определенными ингибиторами протеазы, в том числе комбинациями ритонавира с атазанавиром, лопинавира и/или типранавиром, см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). По возможности, следует рассмотреть применение альтернативных лекарственных средств и в случае необходимости временно прервать терапию лекарственным средством Крестор. Если сопутствующего применения этих лекарственных средств с Крестором избежать невозможно, следует тщательно взвесить пользу и риск от сопутствующего применения и соответствующим образом откорректировать дозу лекарственного средства Крестор (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Дети**

Применение лекарственного средства детям должен проводить только специалист.

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

Начальная суточная доза для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 5 мг в сутки. Препарат обычно принимают 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 исследовались.

Таблетки по 40 мг не назначают 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, препарат Крестор 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

Нежелательные явления, отмечаются при применении Крестора, обычно легкие и временные. В контролируемых клинических исследованиях менее 4% пациентов, получавших Крестор, вышли из исследования из-за побочных реакций.

В нижеследующей таблице представлены профиль нежелательных реакций на розувастатин по данным клинических исследований и большого опыта послерегистрационного применения. Нежелательные реакции классифицированы по частоте и системно-органными классами (СОК).

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

Побочные реакции по данным клинических исследований и опыта послерегистрационного применения

Системно-органный класс	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие
Со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения	



Со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек	
Эндокринные расстройства	Сахарный диабет <sup>1</sup>			
Психические расстройства				
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение			Полиневропатия, потеря памяти
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор, тошнота, боль в животе		Панкреатит	
Со стороны пищеварительной системы			Повышение уровня печеночных трансаминаз	Желтуха, гепатит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд, сыпь, крапивница		
Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	Миалгия		Миопатия (в том числе миозит), рабдомиолиз, волчанка-подобный синдром, разрыв мышц	Артралгия

Со стороны почек и мочевыделительной системы				Гематурия
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Гинекомасти.
Общие нарушения и состояние места введения	Астения			

<sup>1</sup> 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, получавших Крестор. 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 в примерно в 3% - при дозе 40 мг. Небольшое увеличение частоты изменения содержания от нуля или следов до значения + наблюдались при дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении терапии. По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений на сегодняшний день не выявлено причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

На фоне применения лекарственного средства Крестор отмечены случаи гематурии; по данным клинических исследований частота ее мала.

#### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Поражение скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит), и изредка рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее были отмечены при применении любых доз Крестора, 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:

Расстройство половой функции.

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

Частота сообщений о рабдомиолиз, серьезные нарушения со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности печеночных трансаминаз) больше при применении лекарственного средства 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 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.

### Сообщение про подозреваемые побочные реакции

Сообщение про подозреваемые побочные 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 подозреваемых побочных реакциях согласно национальной системы сообщений.

### **Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

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

**Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АстраЗенека ЮК Лимитед.

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

Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, SK10 2NA, Великобритания.

**Источник инструкции**

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