

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения**

**Розувастатин**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Розувастатин

**Международное непатентованное название:** розувастатин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

***1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:***

*Состав ядра таблетки:*

*Активное вещество:* розувастатин кальция – 10,400 мг, в пересчете на розувастатин – 10,000 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактоза безводная – 93,525 мг, кальция карбонат – 22,500 мг, кросповидон – 4,050 мг, крахмал картофельный – 2,500 мг, магния стеарат – 1,350 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,675 мг.

*Состав оболочки таблетки:* опадрай II белый (85F18422) – 5,000 мг (поливиниловый спирт – 2,000 мг, титана диоксид – 1,250 мг, макрогол-3350 – 1,010 мг, тальк – 0,740 мг).

***1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:***

*Состав ядра таблетки:*

*Активное вещество:* розувастатин кальция – 20,800 мг, в пересчете на розувастатин – 20,000 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактоза безводная – 187,050 мг, кальция карбонат – 45,000 мг, кросповидон – 8,100 мг, крахмал картофельный – 5,000 мг, магния стеарат – 2,700 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,350 мг.

*Состав оболочки таблетки:* опадрай II белый (85F18422) – 10,000 мг (поливиниловый спирт – 4,000 мг, титана диоксид – 2,500 мг, макрогол-3350 – 2,020 мг, тальк – 1,480 мг).

***1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит:***

*Состав ядра таблетки:*

*Активное вещество:* розувастатин кальция – 41,600 мг, в пересчете на розувастатин – 40,000 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактоза безводная – 374,100 мг, кальция карбонат – 90,000 мг, кросповидон – 16,200 мг, крахмал картофельный – 10,000 мг, магния стеарат – 5,400 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,700 мг.

*Состав оболочки таблетки:* опадрай II белый (85F18422) – 20,000 мг (поливиниловый спирт – 8,000 мг, титана диоксид – 5,000 мг, макрогол-3350 – 4,040 мг, тальк – 2,960 мг).

### **Описание**

*Таблетки 10 мг:* Таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном срезе – ядро белого или почти белого цвета.

*Таблетки 20 мг:* Таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне. На поперечном срезе – ядро белого или почти белого цвета.

*Таблетки 40 мг:* Таблетки овальной, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и тиснением в виде символа «f» - на другой. На поперечном срезе – ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

**Код АТХ:** C10AA07

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала лечения, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

### ***Фармакокинетика***

#### *Всасывание и распределение*

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после перорального приема. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

#### *Метаболизм*

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-деметил и лактоновые метаболиты. N-деметил примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

#### *Выведение*

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови составляет примерно 19 час.  $T_{1/2}$  не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

### *Линейность*

Системное воздействие розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме препарата.

### *Особые популяции пациентов. Возраст и пол*

Пол и возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина.

### *Этнические группы*

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и  $C_{\max}$  (максимальной концентрации в плазме крови) розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индусов показано увеличение медианы AUC и  $C_{\max}$  в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и представителей негроидной расы.

### *Почечная недостаточность*

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-деметила существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-деметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была приблизительно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

### *Печеночная недостаточность*

При проведении исследований у пациентов с различными степенями печеночной недостаточности не выявлено увеличения  $T_{1/2}$  розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью было отмечено увеличение  $T_{1/2}$  минимум 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

### *Генетический полиморфизм*

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе, розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG c.421CC.

### **Показания к применению**

- Первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- Гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете;
- Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП;
- Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (более 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

### **Противопоказания**

*Для препарата розувастатин в суточной дозе 10 мг и 20 мг:*

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН));
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции;

- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- детский возраст до 18 лет.

***Для препарата розувастатин в суточной дозе 40 мг:***

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- одновременный прием циклоспорина;
- у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
  - почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин),
  - гипотиреоз,
  - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний,
  - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе,
  - чрезмерное употребление алкоголя,
  - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина,
  - одновременный прием фибратов,
  - пациентам монголоидной расы;
- детский возраст до 18 лет.

**С осторожностью:**

*Для таблеток 10 и 20 мг:* наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременное применение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые

метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судорожные припадки.

*Для таблеток 40 мг:* почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судорожные припадки.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Данные или опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью и с более чем 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Розувастатин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае возникновения беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата необходимо прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, не разжевывая и не измельчать таблетку, проглатывать целиком, запивая водой.

Препарат можно назначать в любое время суток независимо от приема пищи. До начала терапии препаратом Розувастатин пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 мг или 10 мг розувастатина 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы, следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо

оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена до большей через 4 недели.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме в дозе 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата, увеличение дозы до 40 мг, после дополнительного приема дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Не рекомендуется назначение препарата в дозе 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. После 2-4-х недель терапии и/или при повышении дозы препарата розувастатин необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

*Пациентам пожилого возраста* не требуется коррекция дозы.

*У пациентов с почечной недостаточностью* легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) применение розувастатина противопоказано. Противопоказано применение препарата в дозе 40 мг пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-60 мл/мин). Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

*Пациенты с печеночной недостаточностью:* розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

*Особые популяции. Этнические группы.* При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов монголоидной расы. Следует учитывать данный факт при назначении препарата розувастатин данным группам пациентов. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел «Противопоказания»).

*Генетический полиморфизм.* У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение AUC розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина



составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

*Пациенты, предрасположенные к миопатии.* Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел «Противопоказания»). При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел «Противопоказания»).

*Сопутствующая терапия.* Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении розувастатина с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

### **Побочное действие**

Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер.

Частота возникновения нежелательных явлений представлена следующим образом:

очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

*Со стороны центральной нервной системы:* часто – головная боль, головокружение, астенический синдром; нечасто – депрессия, тревожность, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, парестезия; очень редко – периферическая нейропатия, потеря или снижение памяти.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто – тошнота, запор, боль в животе; нечасто – рвота, диарея, метеоризм; редко – панкреатит, повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко – гепатит, желтуха.

*Со стороны дыхательной системы:* неутонченной частоты – кашель, одышка.

*Со стороны эндокринной системы:* часто – сахарный диабет 2-го типа.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозиты), рабдомиолиз; очень редко – артралгия; неутонченной частоты – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочной железы:* неутонченной частоты – гинекомастия, сексуальная дисфункция.

*Со стороны системы кроветворения:* неутонченной частоты – тромбоцитопения.

*Аллергические реакции:* нечасто – кожный зуд, крапивница, сыпь; редко – ангионевротический отек.

*Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки:* неутонченной частоты – синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто – протеинурия (в основном у пациентов, получающих дозу 40 мг), уменьшающаяся в процессе терапии и не связанная с возникновением заболевания почек, инфекции мочевыводящих путей; очень редко – гематурия.

*Прочее:* неутонченной частоты – периферические отеки.

*Лабораторные показатели:* повышение активности КФК, концентрации глюкозы, билирубина, гликозилированного гемоглобина, активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы.

При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких.

### **Передозировка**

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не меняются.

Специфического лечения при передозировке розувастатином не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

### ***Влияние применения других препаратов на розувастатин***

*Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

*Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

*Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ):* несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению концентрации розувастатина (см. Таблицу 1).

Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub> розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», Таблицу 1).

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:* совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C<sub>max</sub> розувастатина в плазме крови и AUC розувастатина в 2 раза (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратами, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном использовании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при использовании в качестве монотерапии. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут.) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Прием в дозе

40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

*Эзетимиб*: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. Таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

*Антациды*: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих гидроксид магния и алюминия, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

*Эритромицин*: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и  $C_{max}$  розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

*Изоферменты системы цитохрома P450*: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

*Фузидовая кислота*: специальных исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Были получены сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, при совместном приеме розувастатина и фузидовой кислоты. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения и, возможно, временной отмены приема розувастатина.

***Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 1)***

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на концентрацию розувастатина.

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза

Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сут., 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

### ***Влияние применения розувастатина на другие лекарственные препараты***

*Антагонисты витамина К:* начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение дозы препарата может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

*Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия:* одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данного сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

*Другие лекарственные средства:* не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

### **Особые указания**

#### *Влияние на почки*

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая, в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

#### *Со стороны опорно-двигательного аппарата*

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях – рабдомиолиз.

#### *Определение активности КФК*

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН).

#### *До начала терапии*

При назначении розувастатина, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «С осторожностью»), необходимо

рассмотреть соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

#### *Во время терапии*

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с ВГН).

Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сут.), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата розувастатин и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

#### *Влияние на печень*

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома, терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения розувастатином.

#### *Особые популяции. Этнические группы*

В ходе фармакокинетических исследований среди пациентов-монголоидов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов-европеоидов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

#### *Ингибиторы протеазы ВИЧ*

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### *Лактоза*

Розувастатин не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

#### *Интерстициальное заболевание легких*

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

#### *Сахарный диабет 2-го типа*

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5.6 до 6.9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.



***Влияние препарата на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации и быстроты психомоторных реакций***

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг. По 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

*Претензии потребителей направлять в адрес ООО «Изварино Фарма»:*

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: (495) 232-56-55, факс: (495) 232-56-54