

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

(информация для пациентов)  
по медицинскому применению лекарственного средства

### РОЗУВАСТАТИН

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
от «03» 09 2020 г. № 899  
КЛС № 6 от «25» 08 2020 г.

**Торговое название:** Розувастатин

**Международное непатентованное название:** Rosuvastatin

**Описание:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

**Состав:** одна таблетка содержит: *активное вещество:* розувастатин (в виде розувастатина кальция) – 5 мг/10 мг/20 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кальция фосфат, кросповидон тип В, магния стеарат, лактоза моногидрат, Опадрай II 85F34610 розовый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль (макрогол), тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172)).

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

**Код АТС:** С10АА07

### Фармакологические свойства

#### Механизм действия

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

Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина – ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает содержание аполиipoproteина В (АпоВ), ХС-неЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполиipoproteина А-I (АпоА-I). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект достигается через 1 неделю после начала лечения, через 2 недели достигается 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный

эффект обычно достигается через 4 недели и остается неизменным после этого срока.

### **Показания к применению**

#### *Лечение гиперхолестеринемии*

– Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными у взрослых, подростков и детей старше 6 лет.

– Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей старше 6 лет в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.

#### *Профилактика сердечно-сосудистых осложнений*

– Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, которые имеют высокий риск развития первого сердечно-сосудистого осложнения как дополнение к коррекции других факторов риска.

### **Способ применения и дозы**

До начала терапии лекарственным средством розувастатин пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза лекарственного средства должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

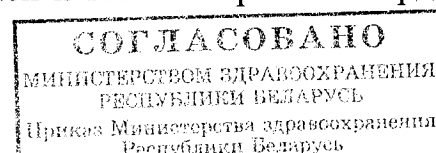
Внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Лекарственное средство может приниматься в любое время суток независимо от приема пищи.

#### *Лечение гиперхолестеринемии*

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг один раз в сутки, как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальным содержанием холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития нежелательных эффектов. При необходимости дозу можно увеличить через 4 недели.

Поскольку в случае применения дозы 40 мг нежелательные эффекты возникают чаще, чем при применении меньших доз, увеличивать дозу до 40 мг следует только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском 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. В начале применения дозы 40 мг рекомендуется наблюдение специалиста.

### ***Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний***

Рекомендуемая доза розувастатина – 20 мг в сутки.

### ***Применение у детей и подростков***

Применение розувастатина у детей и подростков может осуществляться только под наблюдением специалистов.

*Дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет (стадия развития по Таннеру <II–V)*

Начальная доза розувастатина для детей и подростков с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией составляет 5 мг один раз в сутки.

*У детей в возрасте от 6 до 9 лет* с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемый диапазон доз составляет 5-10 мг в сутки. Эффективность и безопасность доз, превышающих 10 мг в сутки в данной группе, не изучена.

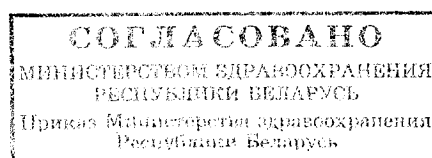
*У детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет* с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемый диапазон доз составляет 5-20 мг в сутки. Эффективность и безопасность доз, превышающих 20 мг в сутки в данной группе, не изучена.

Увеличение (титрация) дозы должно проводиться в зависимости от индивидуального ответа и переносимости пациентом, согласно рекомендациям применения в педиатрии. Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с использованием продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения.

### ***Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия***

*У детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет* с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 20 мг в сутки. Рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг в зависимости от возраста, массы тела и предыдущего применения статинов. Увеличение (титрация) дозы до максимальной дозы 20 мг один раз в сутки должно проводиться в зависимости от индивидуального ответа и переносимости пациентом, согласно рекомендациям применения в педиатрии. Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с использованием продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Опыт применения розувастатина в дозах, отличных от 20 мг, в данной группе пациентов ограничен.

Применение лекарственного средства в дозе 40 мг не рекомендуется в данной группе пациентов.



### ***Пожилые пациенты***

Для пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Изменения в режиме дозирования у данной группы пациентов не требуется.

### ***Пациенты с нарушением функции почек***

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин). Применение лекарственного средства в дозе 40 мг у пациентов со средней степенью почечной недостаточности противопоказано. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) применение лекарственного средства розувастатин противопоказано.

### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Не наблюдалось усиления системного воздействия розувастатина на пациентов со значениями по шкале Чайлд-Пью 7 или ниже. Однако усиление системного воздействия розувастатина наблюдалось у лиц со значениями по шкале Чайлд-Пью 8 и 9. У этих пациентов должна быть проведена оценка почечной функции. Данных о лицах со значениями по шкале Чайлд-Пью выше 9 не имеется. Розувастатин противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.

### ***Расовая принадлежность***

Отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов монголоидной расы. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 5 мг. Доза лекарственного средства 40 мг противопоказана данной категории пациентов.

### ***Генетический полиморфизм***

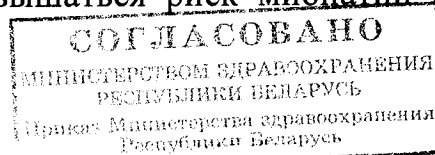
Известны некоторые случаи генетического полиморфизма, которые усиливают действие розувастатина. У пациентов с такими типами генетического полиморфизма рекомендуется более низкая доза розувастатина.

### ***Пациенты, предрасположенные к миопатии***

Рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг. Противопоказано назначение лекарственного средства в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии.

### ***Сопутствующая терапия***

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При совместном применении розувастатина с лекарственными средствами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск миопатии (включая



рабдомиолиз). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. Если же применение указанных выше лекарственных средств необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность снижения его дозы.

### **Побочное действие**

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

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: часто – могут возникать менее чем у 1 человека из 10; нечасто – могут возникать менее чем у 1 человека из 100; редко – могут возникать менее чем у 1 человека из 1 000; очень редко – могут возникать менее чем у 1 человека из 10 000; частота неизвестна - на основании имеющихся данных оценить невозможно.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко – тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* часто – сахарный диабет (частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, гипертония в анамнезе)).

*Нарушения психики:* частота неизвестна – депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль, головокружение; очень редко – полинейропатия, потеря или снижение памяти; частота неизвестна – нарушения сна (включая бессонницу и ночные кошмары).

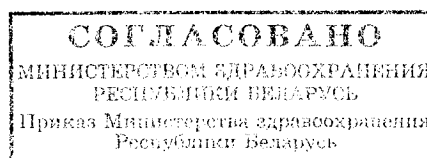
*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частота неизвестна – кашель, одышка.

*Желудочно-кишечные нарушения:* часто – запор, тошнота, боли в животе; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко – желтуха, гепатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – кожный зуд, сыпь, крапивница; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, системная красная волчанка, разрыв мышц; очень редко – артралгия; частота неизвестна – наруше-



ния со стороны сухожилий, иногда с их разрывом, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень редко – гематурия.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:* очень редко – гинекомастия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто – астения; частота неизвестна – периферические отеки.

#### *Влияние на почки*

У некоторых пациентов, принимающих розувастатин, наблюдалась протеинурия, в большинстве случаев канальцевая по происхождению, определяемая тестом при помощи индикаторной полоски. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих 10-20 мг розувастатина, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Данные клинических и постмаркетинговых исследований не выявили связь между протеинурией и острым или прогрессирующим течением заболевания почек. Гематурия отмечалась у пациентов, получавших розувастатин, но клинические данные указывают на низкую частоту возникновения данного симптома.

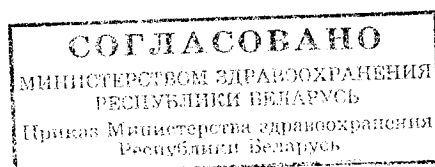
#### *Влияние на скелетную мускулатуру*

Такие нежелательные эффекты со стороны скелетной мускулатуры, как мышечная боль, миопатия (включая миозиты) и, реже, рабдомиолиз, сопровождающийся острой почечной недостаточностью, или без нее, наблюдались у пациентов, получавших розувастатин во всех дозировках, в основном при дозе более 20 мг. Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена.

#### *Влияние на печень*

Как и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, дозозависимое увеличение уровня печеночных ферментов наблюдалось у небольшой группы пациентов, принимавших розувастатин; в большинстве случаев нежелательные эффекты были легкими, быстро проходящими или бессимптомными.

Частота развития рабдомиолиза, выраженных нарушений функции почек и серьезных нарушений со стороны печени (которые в основном представлены увели-



чением активности печеночных трансаминаз) выше при использовании препарата в дозе 40 мг.

#### *Другие реакции*

На фоне применения некоторых статинов были зарегистрированы следующие нежелательные явления:

- нарушения половой функции;
- очень редкие случаи интерстициального заболевания легких, зарегистрированные в основном при длительной терапии статинами.

#### Дети и подростки

В ходе клинических испытаний у детей и подростков, принимающих розувастатин в течение 52 недель, уровень КФК был повышен (> 10-кратного превышения верхней границы нормы), мышечные симптомы после тренировки или после увеличения физической активности наблюдаются чаще, по сравнению с наблюдениями в ходе клинических испытаний у взрослых. В отношении других реакций, профиль безопасности розувастатина у детей, подростков и взрослых одинаковый.

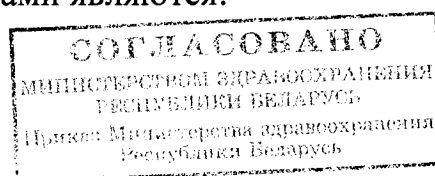
#### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе, не указанные в инструкции по применению. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов лекарственного средства;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. лекарственное средство 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);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- детский возраст до 6 лет;
- беременность, период лактации, а также женщины репродуктивного возраста, не использующие надежные средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с предрасполагающими факторами к развитию миопатии/рабдомиолиза. Такими факторами являются:



- умеренная степень почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- миотоксичность при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- состояния, которые могут привести к увеличению плазменных концентраций розувастатина;
- принадлежность к монголоидной расе;
- одновременный прием фибратов.

### **Передозировка**

В случае передозировки специфического лечения не существует. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Следует контролировать функцию печени и уровень КФК. Гемодиализ малоэффективен.

### **Меры предосторожности**

#### *Влияние на почки*

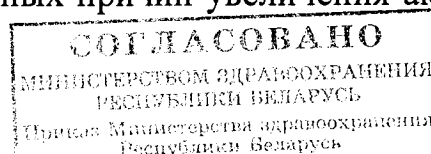
У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась протеинурия (в основном канальцевая), которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессирующей почечной недостаточности. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения розувастатином.

#### *Влияние на скелетную мускулатуру*

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз розувастатина, превышающих 20 мг, выявлялись: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Редкие случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, получавших эзетимиб в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие этих лекарственных средств и следует с осторожностью относиться к их совместному применению. Частота случаев рабдомиолиза при приеме 40 мг розувастатина увеличивается.

#### *Определение активности креатинфосфокиназы*

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активно-





сти КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), 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 верхней границей нормы).

#### *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. Такими факторами являются:

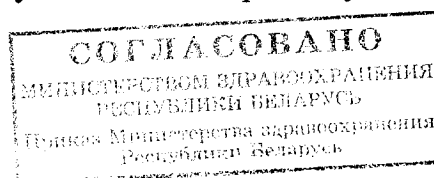
- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- собственный или семейный анамнез мышечных расстройств;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст старше 70 лет;
- ситуации, при которых возможно увеличение плазменных концентраций розувастатина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»);
- одновременный прием с фибратами.

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и проводить клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии. Если исходный уровень КФК превышает 5-кратный нормальный уровень КФК от верхней границы нормы не следует начинать лечение.

#### *Во время терапии*

**Следует немедленно сообщать лечащему врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой.** У таких пациентов следует осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК более чем в 5 раз превысила верхнюю границу или мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня (даже если активность КФК увеличена не более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы).

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. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен.



Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, клинически проявляющейся стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением активности КФК в сыворотке крови, во время лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

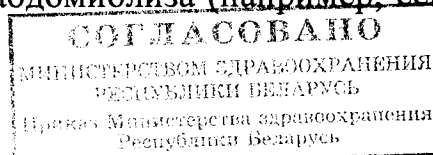
В клинических исследованиях не было отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, 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 лекарственного средства розувастатин и гемфиброзила.

Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Противопоказан прием лекарственного средства розувастатин в дозе 40 мг совместно с фибратами.

#### *Фузидиевая кислота*

Таблетки розувастатина нельзя применять совместно с фузидиевой кислотой для системного применения или в течение 7 дней после отмены лечения фузидиевой кислотой. У пациентов, которым необходимо лечение фузидиевой кислотой, следует отменить прием розувастатина на всем протяжении периода лечения. У пациентов, совместно получающих розувастатин и фузидиевую кислоту, сообщалось о развитии рабдомиолиза (в некоторых случаях со смертельным исходом). Пациенты должны быть информированы о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при развитии мышечной слабости, боли или чувствительности в мышцах. Через 7 дней после введения последней дозы фузидиевой кислоты можно вновь начать лечение розувастатином. В исключительных случаях, когда необходимо длительное лечение фузидиевой кислотой, например при тяжелых инфекциях, решение о необходимости совместного применения фузидиевой кислоты и розувастатина должно приниматься индивидуально после тщательной оценки соотношения риска и возможной пользы, при тщательном контроле состояния пациента.

Розувастатин не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию, или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, сепсис, ар-



териальная гипотензия, хирургическое вмешательство, травма, тяжелый метаболический синдром, неконтролируемые судороги, эндокринные нарушения, электролитные нарушения).

#### *Печень*

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин с осторожностью назначается пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим в анамнезе заболевание печени.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до и через 3 месяца после начала лечения. Следует прекратить прием или уменьшить принимаемую дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Частота выраженных нарушений функции печени (связанных, в основном, с повышением активности «печеночных» трансаминаз) повышается при приеме 40 мг препарата.

У пациентов с вторичной 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 монголоидной расы отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с представителями европеоидной расы.

##### *Ингибиторы протеазы*

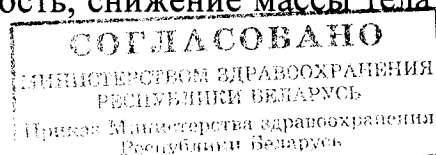
При одновременном приеме розувастатина и ингибиторов протеаз с ритонавиром наблюдается увеличение системной экспозиции розувастатина. Следует тщательно оценивать, как пользу от снижения концентрации липидов крови на фоне приема розувастатина, так и учитывать возможное повышение концентрации розувастатина в плазме крови в начале лечения и в период повышения дозы препарата у пациентов с ВИЧ, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ. Не рекомендуется одновременный прием с ингибиторами протеаз без коррекции дозы розувастатина.

##### *Лактоза*

Лекарственное средство не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

##### *Интерстициальное заболевание легких*

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться затруднение дыхания, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихо-



радка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

### *Сахарный диабет 2-го типа*

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины способны повышать уровень глюкозы в крови, и в случае пациентов с предрасположенностью к сахарному диабету, могут приводить к уровню гипергликемии, при котором целесообразно назначать лечение сахарного диабета. Однако, польза лечения статинами превышает данный риск, и, следовательно, прекращение терапии статинами не требуется.

Пациенты с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенным уровнем триглицеридов, гипертонией должны находиться под тщательным клиническим наблюдением и контролировать биохимические показатели в соответствии с национальными рекомендациями.

### ***Применение в педиатрии***

Оценка роста, веса, ИМТ (индекса массы тела) и вторичных характеристик полового созревания по шкале Таннера у детей в возрасте от 6 до 17 лет, принимающих розувастатин, ограничивается периодом в 2 года. После лечения в течение 2 лет не наблюдали влияния на рост, вес, ИМТ и половое созревание.

### ***Применение во время беременности и в период кормления грудью***

#### *Беременность*

Применение розувастатина противопоказано при беременности. Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции во время приема лекарственного средства. В случае возникновения беременности в процессе терапии, прием розувастатина должен быть прекращен немедленно.

#### *Период кормления грудью*

В период грудного вскармливания прием лекарственного средства необходимо прекратить.

### ***Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами***

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).

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

#### ***Влияние применения других лекарственных средств на розувастатин***

*Ингибиторы транспортных белков:* розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1

и эффлюксный транспортер BCRP. Одновременное применение лекарственных средств, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1).

*Циклоспорин:* при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличивается в 7 раз в сравнении со значениями, полученными у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин. Одновременный прием препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

*Ингибиторы протеазы:* несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному повышению экспозиции розувастатина (см. таблицу 1). В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) здоровыми добровольцами выявлено повышение в 3 раза AUC в равновесном состоянии и в 7 раз  $C_{\max}$  розувастатина соответственно. Сопутствующее применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеаз возможно после тщательного подбора дозы розувастатина, основанного на ожидаемом увеличении его экспозиции (см. раздел «Меры предосторожности» и таблицу 1).

*Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства:* одновременный прием розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза  $C_{\max}$  и AUC розувастатина (см. раздел «Меры предосторожности»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты в липидснижающих дозах (1 г и более в сутки) и никотиновая кислота при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при монотерапии. Одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказан. Начальная доза розувастатина у пациентов данной группы не должна превышать 5 мг.

*Эзетимиб:* одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина в 1,2 раза у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения нежелательных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

*Антациды:* одновременный прием розувастатина и антацидов в виде суспензии, содержащей алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Это действие выражено

слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена.

**Эритромицин:** одновременный прием розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению  $AUC_{(0-t)}$  розувастатина на 20 % и  $C_{max}$  розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

**Изоферменты цитохрома P450:** результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому какого-либо взаимодействия лекарственных средств, связанных с метаболизмом цитохрома P450 не ожидается. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

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

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции (AUC) в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу лекарственного средства розувастатин так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с атазанавиром/ритонавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

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
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут./дасабувир 400 мг 2 раза в	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

сут., 14 дней		
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг, 1 раз в сут., 7 дней	5 мг однократно 7 дней	Увеличение в 2,2 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
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 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., 5 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 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 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

\* Данные представлены как кратное изменение, показывают соотношение показателя AUC при совместном приеме к таковому при монотерапии розувастатином. Данные, представленные как % изменения, отражают разницу в % по отношению к монотерапии розувастатином.

\*\* Было выполнено несколько исследований лекарственных взаимодействий с различными дозами розувастатина; в таблице представлены самые значимые отклонения.

#### Влияние применения розувастатина на другие лекарственные средства

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ОЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Антагонисты витамина К:* как и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы лекарственного средства у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты), может приводить к увеличению МНО (международного нормализованного отношения). Отмена или снижение дозы розувастатина может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

*Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия:* одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает АUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, поэтому нельзя исключить аналогичного действия при использовании данного сочетания. Однако подобная комбинация препаратов достаточно широко применялась женщинами в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась.

#### Другие лекарственные средства

*Дигоксин:* не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

*Фузидиевая кислота:* при системном применении фузидиевой кислоты совместно со статинами может повыситься риск миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим и/или фармакокинетическим) еще не выяснен. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получавших такие комбинации. Если лечение фузидиевой кислотой необходимо, то во время лечения фузидиевой кислотой следует отменить статины.

#### Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только на взрослых пациентах. Степень взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами при применении у детей неизвестна.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

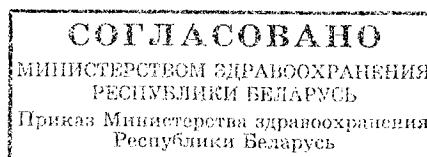
Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Упаковка**





10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной непрозрачной пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель:**

ООО «АмантисМед»

Республика Беларусь, 223141 г. Логойск, ул. Минская 2и,

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

